

L'ACTION DES DIURÉTIQUES
MERCURIELS
SUR LA COAGULATION DU SANG
AU COURS DU TRAITEMENT
DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE
DU PROFESSEUR R. FROMENT

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Avril 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri MALLET

Né le 28 Mars 1921, à GRENOBLE (Isère)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

L'ACTION DES DIURETIQUES MERCURIELS
SUR LA COAGULATION DU SANG, AU COURS
DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1952-1953. — N° 92

L'ACTION DES DIURÉTIQUES
MERCURIELS
SUR LA COAGULATION DU SANG
AU COURS DU TRAITEMENT
DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE
DU PROFESSEUR R. FROMENT

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 29 Avril 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri MALLET

Né le 28 Mars 1921, à GRENOBLE (Isère)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen.....
Assesseur.....

M. J. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie.....
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie.....
Anatomie pathologique.....
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....

MM. FROMENT.
P. RAVAU
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL.
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSEMAN.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
BERTRAND.

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie.....
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique.....
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Propédeutique chirurgicale.....



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie DREVON.

Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.

Parasitologie ROMAN.
Histologie TUSQUES

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.
Obstétrique MAGNIN.
Anatomie pathologique GUICHARD.

MM.
Anatomie LATARJET
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFIQUE.
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie THIERS.
Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.
Chimie biologique R. CREYSSSEL.
Bactériologie BERTOYE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène COUTURE.
Physiologie CIER.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. FROMENT ; Assesseurs : MM. CROIZAT,
GIRARD M. et GONIN

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA GRAND-MERE

Auprès de laquelle s'écoulèrent mes jeunes années, toute ma reconnaissance, et ma très grande affection.

A MA MERE — A MON PERE

Leur exemple et leur affectueuse compréhension me furent un soutien précieux ; ma reconnaissance dépasse la valeur des mots, car je leur dois tout.

Je leur dédie cette thèse en bien faible témoignage de mon amour.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE GEORGES

Dont *La Vie Brève* a laissé dans le cœur de tous les siens, l'empreinte inextinguible de la qualité.

A MA SŒUR

La merveilleuse harmonie de notre adolescence demeure, pour notre plus grande joie.

A MON AMI CLAUDE JOUET

En hommage à la plus parfaite amitié.

A TOUS MES PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES TOMBÉS EN SERVICE AÉRIEN

A MON ÉQUIPAGE DU « CHAMBOLLE-MUSIGNY »

En souvenir des jours de gloire, avec
la fidèle amitié de leur pilote.

A MES CAMARADES DE L'AVIATION FRANÇAISE, MILITAIRE ET CIVILE

A MES CAMARADES DE L'AVIATION AMÉRICAINE

AU R.P. PIERRE GOUBE S.J.

Recteur de l'Institut Catholique des Arts et Métiers

Ancien Aumônier des « French Cadets »

Selon la promesse, nous restons en
cordée.

A MONSIEUR LE COLONEL A. VERDURAND

Ancien Directeur de la Régie Air-Afrique

Avec ma profonde reconnaissance
pour l'aide qu'il m'apporta dans les heu-
res difficiles. Je le prie de croire en ma
respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE COLONEL M. BOUYER

*Ancien Commandant du Centre de formation
du personnel navigant en Amérique*

Ancien Commandant du Groupe « Bourgogne »

Qu'il trouve ici toute mon admiration,
et l'expression de ma fidélité à notre idéal
commun.

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. THOMASSET

*Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin-chef de service à la Clinique de l'U.G.M.R.*

Après dix-huit mois de pratique médicale dans un service qu'il m'a fait l'honneur d'ouvrir avec lui, je mesure tout ce que je lui dois.

Il a su ancrer dans mon esprit des idées nettes, et me faire comprendre l'unité psychique et physique du malade.

Je lui demande de trouver ici, avec l'expression de la profonde gratitude qui s'adresse au Maître, celle des sentiments qui vont à l'ami.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. CAHEN

Chef de Clinique de Monsieur le Professeur R. Froment

Il m'a confié l'étude de cette question dont il s'est particulièrement occupé.

Je le remercie pour les conseils qu'il m'a donnés, et l'aide très amicale qu'il me témoigne depuis de nombreux mois.

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse amitié et toute ma reconnaissance.

A MADEMOISELLE S. ITHIER

Chef de Laboratoire à la Clinique Médicale A.

Je lui dois une grande partie de ce travail, et lui exprime toute ma reconnaissance pour son accueil et ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CASTEL

Il guida mes premiers pas dans cette carrière, et fut toujours un conseiller très amical.

Je le prie de croire en mon amitié, et l'assure de toute ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. FUENTE-HITA

Il m'a permis de saisir le lien unissant la clinique et le laboratoire, me faisant profiter de sa vaste expérience.

Avec toute mon amitié.

A MESSIEURS LES MÉDECINS ET CHIRURGIENS

DE LA CLINIQUE DE L'U.G.M.R.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER FROMENT

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a toujours accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance, nous permettant d'apprécier la clarté de son enseignement et la haute autorité de son expérience clinique.

Nous le remercions de nous avoir permis ce travail, et lui demandons d'accepter le respectueux témoignage de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT
Professeur de Pathologie interne à la Faculté
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions bien vivement pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être notre juge.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes heureux de le compter parmi les membres de notre jury, et l'assurons de notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous fait.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. GONIN
Médecin des Hôpitaux

Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

L'ACTION DES DIURETIQUES MERCURIELS SUR LA COAGULATION DU SANG, AU COURS DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

INTRODUCTION

Les diurétiques mercuriels occupent actuellement une place de tout premier ordre dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, aux côtés des digitaliques, et de la diète hyposodique. Cette place, ils l'ont acquise progressivement au cours des trente dernières années, pendant lesquelles ils ont été utilisés sur une échelle de plus en plus vaste par les médecins du monde entier. Aussi ont-ils suscité dans les divers pays d'innombrables études concernant leurs propriétés pharmacodynamiques, leur valeur thérapeutique et, bien entendu, les éventuels incidents ou accidents auxquels ils peuvent donner naissance. C'est pourquoi les indications comme les contre-indications de ces agents médicamenteux sont maintenant établies de façon précise.

Jusqu'à ces dernières années, cependant, il ne semble pas qu'on ait prêté grande attention à une répercussion possible sur la coagulabilité sanguine des modifications humorales entraînées par les diurétiques mercuriels, modifications à priori importantes, au fur et à mesure que régresse un état d'anasarque chez un insuffisant cardiaque. MACHT (aux Etats-Unis) et PERE (en Finlande) ont les premiers nettement discuté ce problème, apportant des faits expérimentaux et cliniques en faveur d'une *hypercoagulabilité secondaire* à l'utilisation des diurétiques mercuriels. Les cliniciens s'étaient malgré tout assez peu souciés de ces faits et jusqu'aux publications de MM. LENÈGRE et BEAUMONT, personne n'avait formellement mis en garde les médecins contre les dangers de cette hypercoagulabilité réactionnelle.

En insistant sur l'importance des *risques d'accidents thrombo-emboliques créés par la médication diurétique mercurielle dans l'insuffisance cardiaque* et en apportant une série de faits très impressionnants, les auteurs parisiens ont soulevé un problème assurément lourd de conséquences pour la pratique médicale courante. En effet, il s'avérerait définitivement démontré que l'action souvent très remarquable de ces médicaments fût contrebalancée par d'assez fréquents accidents thrombo-emboliques, ou bien il faudrait cesser l'usage très large auquel on s'est habitué, ou bien il faudrait chaque fois associer un traitement anticoagulant aussi rigoureux que systématique. C'est dire que de toute façon on serait amené à restreindre considérablement l'emploi des diurétiques mercuriels dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Dans ces conditions on comprend qu'avant de se résoudre à une telle restriction d'un agent thérapeutique d'usage largement consacré, certains cliniciens viennent exposer les résultats de leur propre expérience, afin que d'une large confrontation puissent découler des conclusions acceptables pour tous et dont nous avons déjà souligné l'importance pratique. C'est dans cet état d'esprit que le Professeur R. FROMENT a entrepris avec le Docteur CAHEN et Mlle ITHIER de faire le point de son expérience personnelle, en étudiant un groupe de 50 malades en grande insuffisance cardiaque traités principalement par l'association de digitaliques et de diurétiques mercuriels. Les résultats de ce travail ont déjà fait l'objet d'une communication à la Société Française de Cardiologie [1]. Le Professeur FROMENT et ses collaborateurs nous ayant fait l'honneur de nous confier l'ensemble des documents recueillis pour cette communication, nous nous sommes assigné pour but de les présenter dans leur intégralité. Nous ferons toutefois précéder cet exposé d'un rappel des principales notions concernant les diurétiques mercuriels, et d'une analyse des différents travaux expérimentaux et cliniques consacrés au problème de l'action de ces corps sur la coagulation sanguine.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET UTILISATION CLINIQUE DES DIURETIQUES MERCURIELS

Considérations générales *.

HISTORIQUE.

C'est au xvr^e siècle que commence avec PARACELSE l'utilisation des *propriétés diurétiques* du calomel. FERRIAR en 1799, puis HAMILTON en 1807, signalent que l'action de la digitale est renforcée lorsqu'on l'associe au calomel, par la bouche ou en friction ; STOKES puis DUROZIER prescrivent également le calomel dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, et nous le trouvons associé à la scille et à la digitale dans les « Guy's Hospital Pills » [2, 3]. Cet enthousiasme tombe ensuite rapidement devant certaines réactions défavorables jusqu'en 1885 où JENDRASSIK [4] remet en honneur l'usage du chlorure mercurieux dans le traitement de l'insuffisance cardiaque œdémateuse.

Mais il faut attendre 1919 pour voir apparaître les *dérivés organiques du mercure* et leur utilisation dans les cures de diurèse. PIOT et LEBARS [5] rapportent que le 7 octobre de cette année était admise à la Clinique Wenckebach à Vienne, une malade atteinte d'une affection syphilitique grave rendant impossible le traitement par voie buccale, ce qui incita VOGL à utiliser un dérivé uréo-mercuriel : le *Novasurol*, déjà expérimenté par ZIELER en 1917. Or cette malade se trouvait dans le service de SAXL où le personnel notait avec soins la diurèse

(*) Nous sommes redevables au travail très complet de C.-T. RAY et G.-E. BURCH [2] des principales notions et références bibliographiques mentionnées tout au long de ce chapitre.

quotidienne des patients. Dès la première injection de Novasurol, le volume urinaire passa d'une moyenne de 300 cc. à 1.200 cc., puis respectivement à 1.400 et 2.000 cc., après les deuxième et troisième injections ; des résultats analogues furent observés chez un syphilitique en insuffisance cardiaque sévère, et après VOGL et SAXL, HEILIG confirma l'action diurétique du Novasurol.

Depuis cette époque les dérivés organo-mercuriels ont largement débordé le cadre de la thérapeutique syphilitique pour devenir l'un des médicaments de base de l'insuffisance cardiaque. De nouveaux corps moins toxiques et plus actifs ont été obtenus, habituellement associés à la Théophylline qui améliore l'absorption et potentialise dans une certaine mesure l'action rénale tout en agissant pour son propre compte. Ainsi, l'injection d'un diurétique mercuriel représente actuellement selon C.-T. RAY et G.-E. BURCH [6] et selon BATTERMAN [7], le moyen le plus rapide et le plus efficace pour provoquer et maintenir la diurèse au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.

LES PRODUITS UTILISÉS.

Il n'y a pas de différence notable dans l'activité des différents composés organo-mercuriels, leur action paraissant relever essentiellement de leur teneur en métal libre.

Citons après le Novasurol, le *Salyrgan* ou *Mersalyl*, introduit en Allemagne par BRUNN en 1924, puis en France, le *Neptal* et le *Novurit* (dans le groupe des mercuprides : association avec la Théophylline), ces deux derniers produits étant utilisables par les voies intra-veineuse, intra-musculaire, rectale, et même semble-t-il par voie buccale.

Aux Etats-Unis, on utilise depuis peu un dérivé nouveau, la *Mercaptoméline*, dans lequel la Théophylline a été remplacée par un monothiol. Cette modification de structure, tout en laissant intact le pouvoir diurétique, donne une toxicité moindre au niveau du myocarde et présente une meilleure tolérance locale rendant possible la voie sous-cutanée. Une statistique rapportée par PIOT et LEBARS [5] montre que sur 1.425 injections il n'y eut que 5 cas d'infection au niveau de la piqûre, il s'agissait d'ailleurs d'un traitement ambulatoire.

Enfin, des préparations américaines existent pour l'administration orale, mais l'expérimentation avec le mercure radioactif révèle la grande variabilité de l'absorption digestive [2]. Il existe cependant aux Etats-Unis un produit récemment utilisé, appelé EX 1431, qui présenterait d'après DIMITROFF, THORNER et GRIFFITH [8] un grand intérêt dans les cures d'entretien ; ces auteurs rapportent d'excellents résultats dans 80 % des cas, pour des périodes allant de 1 à 11 mois.

LA DIURÈSE MERCURIELLE.

Quelles sont les caractéristiques de la diurèse mercurielle ? L'urine est pâle, de faible densité, riche en chlorures dont l'élimination est considérablement augmentée, tous les auteurs s'accordent à le reconnaître [3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. BLUMGART et collaborateurs [9] remarquent d'ailleurs qu'il existe une proportion constante entre la quantité des chlorures de Na, K et Ca excrétés. Cette chute des chlorures se maintient pendant deux à trois jours, et peut entraîner des accidents comme nous le verrons.

On a observé après une seule injection intra-veineuse, des chiffres de diurèse allant de 2 à 14 litres [17] avec une persistance du pouvoir diurétique de 8 à 48 heures, passant par un maximum vers la quatrième heure, mais généralement inférieure à 24 heures [2]. Une débâcle a pu être notée pendant 72 heures, ce qui témoigne de la lenteur avec laquelle le mercure s'élimine chez certains cardiaques et doit rendre prudent quant à la fréquence des injections.

L'absorption et ses différentes voies.

Toutes les voies habituellement utilisées permettent l'absorption du mercure. On en trouve une quantité notable dans le sang d'un chien dix minutes après l'introduction d'un sel mercuriel dans l'estomac de l'animal [18], et il est présent dans les urines six à douze heures après l'ingestion de calomel [19].

BATTERMAN et collaborateurs [20, 21, 22], ainsi que BORG [23], étudiant l'action consécutive à l'administration orale, constatent que de petites doses répétées sont plus efficaces qu'une

dose importante unique. Une perte de poids de 1,5 kg. par augmentation de la diurèse se manifeste dans 60 à 70 % des cas, mais la diurèse n'est souvent déclenchée que par de fortes doses susceptibles d'entraîner des désordres digestifs : nausées, vomissements, diarrhée ; le produit américain EX 1431 n'aurait pas ces inconvénients [8].

La voie rectale est efficace dans 50 à 70 % des cas [24, 25, 26, 27, 28, 29], augmentant le flot urinaire dans un délai de une à trois heures [30] ; mais la quantité de mercure absorbée par cette voie est variable, et son action irritante sur la muqueuse rectale doit lui faire préférer d'autres méthodes d'administration.

La voie parentérale permet une absorption plus rapide, et il y a efficacité comparable entre les injections intra-musculaires et intra-veineuses, ces dernières, indolores, entraînent une action rapide et intense, mais ce sont les seules qui exposent aux accidents graves. Les voies intra-musculaire et sous-cutanée sont limitées par les réactions locales. DEGRAFF et collaborateurs [31] ont montré en 1938 que lorsqu'il n'y a pas de Théophylline associée, les réactions locales sont plus importantes et on retrouve au lieu de l'injection 10 à 20 % du mercure injecté, 39 à 48 heures après. Si l'on ajoute une quantité de Théophylline proche de 5 % du composé mercuriel total, l'absorption est presque complète en une heure mais elle reste douloureuse. Avec les produits français actuels la voie sous-cutanée demeure interdite.

Enfin les réactions fâcheuses [32, 33] pouvant survenir après injection intra-péritonéale au cours d'une ascite et la variabilité des résultats obtenus, doivent faire préférer les voies habituelles.

La répartition dans l'organisme.

De par sa grande affinité pour le groupe —SH des albumines, le mercure arrive dans le sang quelle que soit la voie d'introduction, se combine avec les albumines plasmatiques, mais il est rapidement distribué dans tous les organes, même le squelette, comme le montre l'utilisation intra-veineuse de mercure radio-actif [34, 35, 19].

Des fragments de rein et de foie appartenant à des chiens intoxiqués par le chlorure mercurique ont été soumis à des vapeurs d'hydrogène sulfuré. Les granules noirâtres de sulfure mercurique apparaissent alors sur les préparations rénales, dans les artérioles, les espaces lymphatiques, les cellules des tubes et même dans les leucocytes [18]; sur les fragments de foie traités de la même façon ils apparaissent dans la lumière et la paroi des veines sus-hépatiques, dans les espaces portes, sont beaucoup plus rares dans les cellules de Küpffer et dans l'épithélium des grands canaux biliaires, on ne les trouve jamais dans les cellules du parenchyme.

La forme sous laquelle le mercure est retenu dans les tissus est à peu près inconnue, et certains pensent qu'il se combine avec les protéines [36]. Il est possible que selon la quantité de mercure utilisée, sa présentation organique ou inorganique, l'importance de l'ionisation, l'ambiance physico-chimique de l'organisme récepteur (car ainsi que TAYLOR et YOUNG [37] l'ont montré, le pH intervient dans le stockage du mercure), il existe différentes affinités tissulaires et différentes concentrations locales.

L'excrétion.

La forme chimique sous laquelle le mercure est excrété est encore l'objet de discussions que nous ne rapporterons pas.

Bien que l'on en trouve dans les fèces, car la bile présente une concentration supérieure à celle du sang [38], et des traces dans la salive, le lait, la sueur, c'est essentiellement par la voie urinaire que le mercure s'élimine.

L'étude de l'excrétion après administration prolongée a été faite par LOMHOLT [39]; cet auteur montre qu'elle peut continuer pendant six mois après cessation du traitement et prouve ainsi l'importance de l'accumulation. Mais dans le cas d'une seule injection intra-veineuse pour action thérapeutique, l'excrétion est considérée comme étant complète par SOLLMAN [38] en 48 à 72 heures, période pendant laquelle on retrouve dans les urines et les fèces, 75 % et plus du mercure injecté. (Voir également [19, 36].)

KWIR et collaborateurs [40], ainsi que GOLD [41] démontrent

que le mercure des composés organiques est complètement éliminé en 24 heures si une diurèse satisfaisante est obtenue, mais ce temps varie avec le composé utilisé et la voie d'administration [42]. C'est par la voie intra-veineuse que l'élimination est la plus rapide et la tendance à l'accumulation moindre. Les composés inorganiques, fortement ionisés, s'éliminent plus rapidement que les composés organiques si l'on utilise les voies intra-veineuse ou intra-musculaire. DEGRAFF a montré également [43] que la théophylline augmente le taux d'élimination de 30 à 40 % lorsqu'on utilise l'une de ces deux voies d'injection.

Enfin il est bien évident que l'élimination varie d'un individu à un autre, et pour un même individu avec le temps [37].

Principe actif.

Que le mercure soit présenté sous forme organique, inorganique, ou colloïdale, il comporte toujours un effet diurétique, lequel a été attribué au mercure libre, ionisé, présent dans les diverses combinaisons.

MELVILLE et STEHLE [44] remarquent d'ailleurs que l'action du chlorure mercurique est identique à celle du Novasurol, exception faite pour la période de latence qui précède le déclenchement de la diurèse ; or l'effet diurétique étant fonction de la disponibilité en mercure libre, on peut penser que l'ion mercure est libéré des combinaisons organiques locales pendant cette période de latence [12, 45].

Lieu d'action.

Cet effet diurétique de l'ion mercure, est-il la conséquence d'une action rénale exclusive, ou s'agit-il d'un processus complexe ? De nombreux travaux ont été poursuivis tendant à prouver, en ce qui concerne le pouvoir diurétique, une action extra-rénale, laquelle n'a jamais été formellement établie ou exclue.

Par exemple certains auteurs ont constaté une hémodylution et ont voulu voir dans ce phénomène le stimulus de la diu-

rèse ; d'autres, depuis SAXL et HEILIG, ont étudié les variations chimiques et réfractométriques du sang, avec des résultats variables [46, 16]. KEITH [47] montre que le mercure ne provoque pas de diurèse si les chlorures plasmatiques sont très diminués (voir également à ce sujet DE VRIES [48], SCHMITZ [49] et BRYAN [50]).

Nous connaissons également chez l'homme l'action antagoniste exercée sur les diurétiques mercuriels par la rétropituitrine, la désoxycorticostérone, la morphine, les barbituriques et, dans une certaine mesure, l'activité musculaire.

Mais ce sont les expériences de GOVAERTS et celles de BARTRAM qui démontrent la primauté de l'action rénale.

GOVAERTS [52] greffe au cou d'un animal non préparé le rein d'un congénère, chez lequel un composé mercuriel a provoqué une diurèse abondante, et cela au moment de la diurèse maxima. Le rein transplanté continue à sécréter une urine abondante, pâle et de faible densité, alors que les reins du chien récepteur sont le siège d'une diurèse moins importante. Inversement, un rein normal, greffé au cou d'un chien soumis à un composé mercuriel, ne modifie pas sa diurèse, alors que les reins de l'animal en expérience gardent une abondante sécrétion.

BARTRAM [53], puis CHRISTIAN et BARTRAM [54] injectent une petite quantité de Novasurol ou Salyrgan dans une artère rénale ; le rein injecté sécrète une urine abondante, pâle, de faible densité, alors que l'urine de l'autre rein demeure inchangée. Augmentant ensuite la quantité de diurétique, ils provoquent une diurèse bilatérale qui demeure plus grande, tout au moins au début, du côté injecté. Si la quantité de composé mercuriel est très importante, une action toxique se produit sur le rein injecté, avec diminution du flot urinaire et, du côté opposé, on observe une diurèse mercurielle typique.

Ces expériences prouvent que le pouvoir diurétique du mercure peut se manifester par la seule action rénale mais n'excluent cependant pas le rôle possible de facteurs extra-rénaux. Ainsi par exemple, LENÈGRE et ses collaborateurs [51], ont montré par cathétérisme des cavités droites du cœur que le Novurit provoque à ce niveau une baisse de la pression sanguine rapide, très importante, avec augmentation du débit sanguin ; cet effet hémodynamique se manifestant bien avant les modifications

de la diurèse, on ne peut exclure, comme le souligne LENÈGRE, un effet circulatoire direct, dans lequel intervient peut-être aussi la Théophylline.

Mode d'action.

L'accord est à peu près unanime entre les auteurs pour admettre qu'il n'y a pas augmentation du filtrat glomérulaire mais abaissement de la réabsorption par les tubes contournés [9, 55, 56, 57, 58]. Comme cette réabsorption se fait à 99 %, une diminution de 1 % suffira pour doubler le volume de l'eau excrétée, donc celui du sel.

On ne sait pas comment s'exerce l'action du mercure sur les tubes. Ce corps étant un poison du cytoplasme, on a pu interpréter son action diurétique comme toxique à minima sur les cellules des tubes urinifères [59]. D'autres auteurs pensent qu'il intervient dans un système enzymatique local. GETTLER et LEHMANN, par exemple, ont montré que le chlorure mercurique s'oppose à la glycogénèse du muscle, phénomène que rétablit le Glutathion ou la Cystéine. Ces derniers corps, ainsi que le B.A.L., inhibent, ou empêchent la diminution de volume des reins, avec baisse circulatoire par vaso-constriction et diminution consécutive de la diurèse, comme on l'observe pendant 5 à 10 minutes après injection intra-veineuse d'un diurétique mercuriel [60, 61, 62].

Toxicité.

Si l'action du mercure a pu être interprétée comme étant toxique à minima sur les cellules des tubes, il devient du plus haut intérêt de voir comment cette toxicité se manifeste.

Nous envisagerons la toxicité rénale et celle exercée sur l'appareil cardio-vasculaire, en sachant que les constatations anatomiques après empoisonnement mercuriel, sont les mêmes chez l'homme et chez l'animal.

Au point de vue rénal, la lésion majeure est une dégénérescence avec nécrose de l'épithélium tubulaire [18, 63, 64, 65, 66.

67, 68, 69, 70], la calcification des cellules nécrosées pouvant se produire une semaine après l'empoisonnement. MENTEN [71] avait déjà noté en 1922 que l'on peut observer des lésions rénales quelques minutes seulement après l'injection intraveineuse d'un composé mercuriel, mais DEROW [72] en 1936, rapporta le cas d'un malade intoxiqué par du Salyrgan, avec néphrite grave, et qui mourut quelque temps après pour toute autre raison ; or la vérification montra des reins parfaitement normaux.

D'ailleurs de nombreuses publications font état de malades ayant reçu pendant longtemps de grandes quantités de diurétiques mercuriels, sans qu'apparaissent des signes d'atteinte rénale, fonctionnels ou histologiques [73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80] et MAXWELL [81] montra qu'il n'y a pas de différence entre les reins de malades en insuffisance cardiaque traités par les diurétiques mercuriels, et ceux des malades non traités. Nous retrouvons la loi du tout ou rien, bien connue en pathologie urinaire.

En ce qui concerne l'appareil circulatoire, nous avons déjà vu qu'une vaso-constriction peut survenir immédiatement après injection intraveineuse de composé mercuriel, entraînant une baisse transitoire de la diurèse. SALANT [82] expérimentant sur la tortue, constate qu'une quantité de mercure équivalant à 1 pour 100.000 dans le liquide de Ringer, provoque un véritable délirium cordis avec bloc, perturbations qui se manifestent parfois avec une concentration égale à 1 pour 10.000.000. JOHNSTON [83] également sur la tortue, montre que les composés organiques ou inorganiques ont une toxicité semblable, lorsque la teneur en mercure est identique, mais cette toxicité est diminuée notablement par les dérivés puriques.

LONG et FARAH [84, 85] puis FARAH et MARESCH [61] utilisant une préparation cœur-poumon, corrigent avec les monothiols et les dithiols les troubles cardiaques déterminés par le Salyrgan ; ces mêmes produits permettent d'augmenter chez la souris la dose léthale d'un composé mercuriel déterminé, et inhibent la vaso-constriction rénale.

L'utilisation de succinate, de benzoate ou d'acétate de mercure entraîne chez le chien un arrêt du cœur pendant une à deux minutes avec effondrement tensionnel. Si l'on injecte dans la veine jugulaire de cet animal une dose élevée d'un

composé mercuriel, bien supérieure aux doses thérapeutiques, on détermine des troubles cardiaques aboutissant en quelques minutes à la mort par fibrillation ventriculaire [86, 87, 88, 89, 90, 91], mais cette action fibrillatoire est atténuée par le sulfate de magnésium, comme l'a montré PINES [92].

Des enregistrements électro-cardiographiques pratiqués chez l'homme et chez l'animal établissent la fréquence des troubles du rythme [93, 94, 95] ; l'extrasystolie par exemple est d'observation courante en expérimentation, et chez l'homme L. WOLFF et E.-S. SAGALL [96] rapportent 27 cas d'extrasystolie auriculaire ou ventriculaire, sur 137 malades soumis au traitement mercuriel.

Si les blocs auriculo-ventriculaires ou intra-ventriculaires sont fréquemment observés chez le chien, le lapin paraît beaucoup plus résistant d'après D. QUIVY et Th. GAYET-HALLION [97]. Utilisant chez cet animal des doses de Novurit mortelles pour le chien (15 à 20 mg. par kilogramme, soit 5,8 à 6,8 mg. de mercure), ces auteurs ne relèvent aucune altération sur les enregistrements électro-cardiographiques. Il faut des doses comprises entre 90 et 170 mg. par kilogramme, pour observer l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire dont la durée est d'ailleurs variable. Ces auteurs précisent que les animaux surdosés meurent en 4 à 5 jours avec des signes évidents de néphrite mercurielle, mais on ne retrouve pas chez eux la fibrillation ventriculaire observée couramment chez le chien.

Ainsi cette expérimentation tendrait à prouver un réel danger lié à l'action des composés organo-mercuriels sur l'appareil circulatoire. KAUFMAN [98] signale d'ailleurs 31 cas connus en 1948 de mort subite consécutive à une injection intraveineuse, alors qu'il n'y a jamais d'accidents graves avec la voie intramusculaire. Il est possible que dans certains cas ces accidents soient dus à l'existence d'une contre-indication ignorée, au surdosage, à une vitesse d'administration trop rapide, à la non observation des signes prémonitoires d'intoxication ou d'intolérance. PIOT et LEBARS [5] considérant les doses très importantes de mercure utilisées en syphiligraphie, se demandent si le dérivé purique n'a pas une certaine responsabilité.

En fait, et fort heureusement, si l'on tient compte du nombre très considérable de malades traités, ces accidents graves sont rarissimes en pratique.

Utilisation clinique.

Depuis les constatations faites à la clinique Wenckebach à Vienne en 1919 par VOGL, SAXL et HEILIG, les travaux expérimentaux et les observations en thérapeutique humaine dont GOLD fit le point en 1948 [41, 99], ont démontré que, lorsque se produit un ralentissement du débit circulatoire et qu'augmente la stase des liquides interstitiels, l'utilisation des diurétiques mercuriels doit être envisagée, pourvu que soient strictement respectées certaines contre-indications.

LES CONTRE-INDICATIONS.

— Tout d'abord la glomérulo-néphrite aiguë.

— Les néphropathies chroniques avec albuminurie élevée, azotémie importante et cylindrurie, car l'excrétion du mercure est alors retardée et l'accumulation possible. Cependant une augmentation de l'azotémie peut dépendre de l'oligurie et la présence d'une faible quantité d'albumine de la stase circulatoire, perturbations qui rentrent dans l'ordre par le rétablissement d'une diurèse convenable. Mais comme le fait remarquer R. FROMENT [100], une azotémie supérieure à 0.60, ou un chiffre limite accompagnant une hypertension diastolique, ou encore l'existence d'une hématurie, doivent contre-indiquer le mercure.

— Les réactions d'intolérance : température, frissons, prurit, urticaire, ou les signes prémonitoires d'une intoxication grave que nous préciserons avec l'étude des accidents, doivent imposer l'interruption de cette thérapeutique.

— Enfin l'atteinte hépatique grave avec ictère entre également dans les contre-indications.

LA CONDUITE DU TRAITEMENT.

Lors d'une insuffisance cardiaque congestive, on peut utiliser les diurétiques mercuriels à des doses et à un rythme d'injections proportionnel à l'importance de la scène asystolique. Avec les produits dont nous disposons en France, le rythme des injections est en moyenne d'une ampoule de 2 centimètres

cubes (*) tous les trois jours par voie intraveineuse, mais il peut varier d'une injection par jour à une tous les deux jours au début du traitement, à une injection tous les 5 ou 8 jours, dès que l'amélioration est suffisante.

Le but est d'obtenir et de maintenir le « *dry weight* » [2] ou « *poids basal* » [101] de l'individu allégé de la rétention hydrique, et il est préférable de rechercher la plus petite dose qui donnera une diurèse efficace plutôt que d'employer la même dose systématiquement pour chaque malade. Plus la quantité sera faible moins les réactions toxiques seront à craindre.

C. THORPE RAY et G.-E. BURCH [2] indiquent que la perte de poids ne doit pas dépasser 1 kg. à 1 kg. 5 par jour car une chute plus rapide est susceptible d'entraîner les accidents de la déshydratation et de perturber les électrolytes du plasma. MODEL [102] constate que deux petites doses hebdomadaires donnent une meilleure perte de poids par volume de diurétique, que la même dose en une injection hebdomadaire.

Le résultat étant obtenu, c'est par la courbe de poids que l'on guettera la réapparition des œdèmes exigeant la reprise du traitement, en tenant compte bien entendu dans cette estimation de l'augmentation pondérale consécutive à l'amélioration du sujet.

Habituellement les diurétiques mercuriels sont associés à la digitaline et fréquemment aux acidifiants urinaires dont le plus utilisé est le chlorure d'ammonium. Nous n'insisterons pas sur le pouvoir diurétique que la digitaline manifeste par son action sur le myocarde, avec augmentation consécutive du débit cardiaque donc du débit rénal, mais il faut bien reconnaître que le mercure obtiendra une réponse diurétique d'autant meilleure que la circulation rénale sera plus importante. Dans des cas modérés d'insuffisance cardiaque traités par le mercure seul, on a pu constater qu'il fallait une quantité plus importante de diurétique mercuriel pour obtenir la même diurèse que dans les cas où la digitaline était associée.

De nombreux auteurs [27, 28, 29, 41, 103, 104, 105, 106, 107, 108] ont également montré l'action favorisante des acidifiants, et notamment celle du Chlorure d'Ammonium, sur le

(*) Un centimètre eube de Novurit=0,10 gramme de sel de Sodium de l'allylamidométhoxytriméthylecyclopentane dicarbonate hydroxy-mercurique (de formule $C_{14}H_{24}O_5NHgNa$)+0,05 gramme de théophylline.

pouvoir diurétique des mercuriels. (Voir en particulier R.-F. PITTS [109].)

La réponse peut être améliorée de l'ordre de 15 à 20 % chez le sujet normal, lorsqu'il absorbe plusieurs grammes par jour de Chlorure d'Ammonium, pendant les 48 heures qui précèdent l'injection d'un diurétique.

Précisons que cet acidifiant est généralement très bien toléré, pendant longtemps, et que les troubles digestifs qu'il provoquerait d'après certains auteurs sont très rares et bénins.

LES INDICATIONS.

Toutes les manifestations de stase de l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit globale ou à prédominance droite ou gauche, justifient le recours aux diurétiques mercuriels si elles ne disparaissent pas rapidement sous l'action des médications classiques (digitaliques, diurétiques simples, régime hyposodique).

L'indication majeure est représentée par la *grande asystolie classique*, avec tachy-arythmie et anasarque, où l'on voit fondre les œdèmes, diminuer le volume hépatique, s'assécher les épanchements pleuraux, péritonéaux et péricardiques, disparaître l'orthopnée et les crises dyspnéiques paroxystiques.

Dans l'*insuffisance ventriculaire droite*, leur action est souvent spectaculaire avec chute de la pression veineuse : ce rôle est particulièrement important, souvent vital, dans la symphyse du péricarde, en permettant d'attendre le moment opportun pour la cure chirurgicale.

Dans le *cœur pulmonaire chronique* décompensé, leur effet prime celui de la digitale.

L'*insuffisance ventriculaire gauche* est également l'une des grandes indications, car les diurétiques mercuriels suppriment les crises dyspnéiques nocturnes, et nous connaissons depuis le travail de LENÈGRE et SCÉBAT [51] leur action remarquable dans le traitement d'urgence des crises d'œdème aigu du poumon.

L'usage de ces diurétiques peut également servir de test dans certains gros foies monosymptomatiques, hépatalgie d'effort de Lenègre, pseudo-colique hépatique de Chabrol, dont la régression prouve l'origine circulatoire.

THORPE et BURCH [2] considèrent même valable l'indication des diurétiques mercuriels dans l'œdème résultant d'une

thrombo-phlébite ou dans celui des affections lymphatiques. Ceci tend à prouver d'ailleurs que ces auteurs dont l'expérience est grande n'ont pas eu, semble-t-il, l'attention attirée sur une éventuelle hypercoagulabilité consécutive au traitement mercuriel.

Dans la cirrhose hépatique enfin, et bien qu'aucune règle précise n'ait pu encore être énoncée, il existe indiscutablement des réponses très favorables.

Quant à l'opportunité de ces médicaments dans la cure d'une obésité, elle est très discutable.

SES RÉSULTATS.

Ils sont excellents. Libéré de la rétention hydrique qui l'étouffe et entrave le libre jeu de ses organes, le cardiaque peut s'allonger, la dyspnée s'apaise, la douleur hépatique s'estompe, il retrouve le sommeil et l'aisance. La vie de ces malades peut ainsi être prolongée et les épisodes de décompensation raccourcis.

LES INCIDENTS ET ACCIDENTS.

En dehors des traitements prolongés :

— Signalons tout d'abord les incidents locaux : douleur au lieu d'injection, rectite, de plus en plus rares avec les produits nouveaux.

— Des signes d'intolérance peuvent se manifester tels que : clochers fébriles ou hypothermie, prurit, urticaire, purpura, crise d'asthme [110, 111, 112, 113].

— Plus graves sont les signes prémonitoires d'une intoxication : salves d'extra-systoles, angoisse ou gêne thoracique, sueurs, vertiges, augmentation de l'albuminurie avec cylindrurie, augmentation de l'urée sanguine.

— Nous avons déjà mentionné les accidents consécutifs aux injections intra-veineuses et susceptibles de provoquer la mort subite, probablement par fibrillation ventriculaire, rarissimes, et dans une certaine mesure évitables en tenant compte des contre-indications, des signes prémonitoires manifestés lors des précédentes injections, lesquelles doivent être pratiquées très lentement sur un sujet au repos.

— Dans leur étude sur les « Accidents de la médication mercurielle chez les cardiaques », RAYNAUD et BERNASCONI cités par R. FROMENT [114, 100] rapportent un cas de rétention vésicale aiguë chez un prostatique latent, attribuée au déclenchement brutal d'une diurèse importante. D'autres accidents exceptionnels ont été signalés ; RUSSEK et ZOHMAN [115] par exemple, rapportent l'observation d'une hémiplegie survenue quelques heures après une injection intra-veineuse d'un mercuriel, et se demandent si cette injection a facilité une thrombose. En fait, nous verrons que lorsqu'un état d'hypercoagulabilité suit une injection intra-veineuse de mercuriel, il ne se manifeste qu'après la vingt-quatrième heure, selon BEAUMONT et LENÈGRE [129].

Mentionnons également quelques cas de tétanie par chute de la calcémie, faisant d'ailleurs intervenir des mécanismes plus ou moins complexes.

La prévention des réactions toxiques est difficile et leur apparition après une injection intra-veineuse doit faire préférer la voie intra-musculaire. En outre, il est bien évident que la vitesse d'administration intervient de même que la quantité du composé mercuriel utilisé. Mais il faut également tenir compte de la réponse diurétique : s'il n'y a pas élimination rapide de l'eau et des chlorures, le traitement doit être abandonné, car en insistant on risque de favoriser l'apparition d'une néphrite grave par accumulation du produit.

Au cours des traitements prolongés :

Lorsqu'un état œdémateux exige la répétition des diurétiques mercuriels, et que l'on associe au traitement une régime carencé en chlorure de sodium, on peut voir survenir un syndrome caractérisé par un malaise général qui contraste avec l'amélioration habituellement entraînée par la fonte des œdèmes, de l'asthénie, des crampes musculaires, une somnolence alternant avec de l'agitation et, parfois, des hallucinations [116, 117, 118, 119]. Un état nauséux s'installe pouvant aller jusqu'aux vomissements, d'où aggravation de la perte chlorurée et du déséquilibre humoral avec acidose réclamant l'administration de solutions salines pour être rapidement enrayée.

Mais il faut bien distinguer ce syndrome de celui d'une alcalose rénale par déshydratation, et sur lequel JOHN-F. STAPLETON [120] a récemment insisté. Les signes cliniques en sont

très voisins avec cependant une soif de plus en plus marquée, fréquemment de la température, une décompensation cardiaque plus rapide, syndrome qui ne cède pas aux solutions salines, mais relève du chlorure d'ammonium à doses importantes, maintenues pendant plusieurs jours, d'une réhydratation convenable, avec, bien entendu, suppression du mercure. Il se voit chez les sujets soumis aux diurétiques mercuriels, dont le régime contient du chlorure de sodium mais avec restriction excessive de la boisson, et qui abusent d'aliments alcalins, légumes par exemple.

Cette gêne que l'alcalose apporte à l'action du mercure en augmente peut-être la tolérance, et cela expliquerait pour D. QUIVY et Th. GAYET-HALLION [97] la faible sensibilité que le lapin présente à ces produits.

On voit quelle peut être en certains cas, l'importance d'examen de laboratoire pour dépister l'origine de ces incidents dont l'interprétation clinique est parfois délicate.

CHAPITRE II

LES DIURETIQUES MERCURIELS ET LA COAGULATION SANGUINE

A. — L'EXPERIMENTATION DE MACHT

Ayant observé en 1942 [121] que lorsque des chats ou des lapins sont soumis à des injections de digitaline ou de ouabaïne, et que l'on prélève chez ces animaux différents échantillons de sang, par canule artérielle ou par ponction du cœur, il y a diminution progressive du temps de coagulation, l'auteur reprit l'étude de ces faits chez des animaux recevant des diuretiques mercuriels, associés aux digitaliques. Ses travaux [122] portèrent sur des lapins, des chats et quelques chiens. Les résultats peuvent se résumer comme suit :

Le temps de coagulation du plasma, mesuré par la méthode de Howel, est diminué dans tous les cas, alors qu'il demeure inchangé avec la Théophylline. Chez certains animaux il passe de 13 minutes à 4 minutes trois heures après une injection intra-musculaire, et de 14 minutes à 1 minute 15 secondes quelques heures après une injection intra-veineuse.

Le temps de prothrombine, mesuré par la méthode de Quick, subit une diminution importante également dans tous les cas.

Le nombre des plaquettes n'est pratiquement pas modifié. On observe par exemple chez un lapin un temps de coagulation qui passe de 10 minutes à 2 minutes alors que les plaquettes demeurent sensiblement à 200.000, et, pour un chat, un temps de coagulation qui tombe de 10 minutes à 1 minute alors que le nombre correspondant de plaquettes est de 280.000, puis 246.000.

Le calcium sanguin ne varie pas.

Par contre, il apparaît un certain antagonisme entre l'*Héparine* et les diurétiques mercuriels ; MACHT ayant déjà constaté chez le chat, que la dose léthale pour la digitaline et pour l'ouabaïne était augmentée si l'animal recevait préalablement de l'héparine, note que la dose léthale moyenne de Mercupurin peut être portée de 79,6 mg./kg. à 111,2 dans les mêmes conditions. L'hypercoagulabilité avec thrombose consécutive, intervient donc probablement dans la toxicité des composés mercuriels et cela incite MACHT à penser que l'antiprothrombine naturelle est diminuée par l'injection de Mercupurin ou Salyr-gan. En fait l'expérimentation prouve que pour entraver l'action des dérivés mercuriels sur le temps de coagulation ou le taux de prothrombine, il faut des doses d'héparine bien supérieures à celles généralement utilisées.

Partant ensuite de l'idée émise par IRISH et JACQUES en 1945 [123] sur l'élévation du temps de coagulation provoquée par le Dicoumarol et rapportée à une diminution du fibrinogène, MACHT constate que l'injection de Mercupurin ou Salyr-gan à des lapins ayant reçu de larges doses de Dicoumarol, entraîne une diminution rapide du temps de coagulation que le Dicoumarol avait augmenté.

Utilisant alors, avant et après usage des composés mercuriels, la méthode de Tarlov avec mesure de la tension superficielle du caillot de fibrine et la mesure pondérale de ce caillot desséché, il observe dans les deux cas une augmentation du fibrinogène après injection des diurétiques précédemment cités. Par exemple un chat ayant un temps de coagulation de 8 minutes et un caillot de fibrine égal à 10 mg., présente après injection intra-veineuse de Mercupurin respectivement 2 minutes 30 secondes, et 25 mg.

Il y a donc :

- diminution du temps de coagulation du plasma ;
- diminution du temps de Quick et de l'antiprothrombine ;
- augmentation du fibrinogène ;
- le calcium et les plaquettes demeurent inchangés.

MACHT rappelle enfin que KAUFMAN E. et SILBERMAN O., en

recherchant en 1889, les causes de la mort après empoisonnement par le mercure, avaient déjà remarqué des thromboses vasculaires lors des vérifications, et bien qu'il ne s'agisse pas là du véritable mécanisme de la mort en pareil cas, l'auteur admet l'intérêt de telles constatations parallèlement aux données expérimentales que nous venons de résumer.

B. — TRAVAUX DE S. PERE

Dans son étude concernant « l'Action de la Digitale, de la Strophantine et du Novurit sur la coagulation sanguine » [124], l'auteur signale qu'après avoir incriminé la stase périphérique et les lésions endothéliales par anoxémie, dans la genèse des thromboses lors de l'insuffisance cardiaque, les observateurs eurent rapidement l'attention attirée sur le rôle éventuel des agents thérapeutiques, étant donné la diminution fréquemment observée du temps de coagulation au cours du traitement.

LAPP et DIEBOLD en 1936 [125], puis MARQUARDT en 1941 [126] incriminent pour expliquer ce phénomène, la libération d'une quantité importante de fibrinogène hépatique consécutive à la disparition de la stase.

S. PERE en 1947 [127], étudiant alors le temps de coagulation de 60 malades en insuffisance cardiaque et celui de 60 témoins tous soumis à digitale, strophantine et novurit (*), constate que ce temps diminue proportionnellement à l'augmentation de la diurèse, et pense qu'il y a hémococoncentration avec augmentation de thromboplastine, de prothrombine, et probablement diminution du taux d'antithrombine.

Mais devant les divergences des opinions émises au cours des années suivantes, avec une majorité de résultats expérimentaux obtenus avec des doses médicamenteuses supérieures aux doses thérapeutiques, l'auteur décide en 1951 de reprendre l'étude clinique de ce problème.

(*) Ce travail ne devait porter que sur l'action des digitaliques, mais il fut observé en 1946 un raccourcissement très important du temps de coagulation quelques heures après une injection de Novurit, raison pour laquelle l'action de ce médicament sur le temps de coagulation fut également étudiée.

Il recourt pour cela à l'examen de 105 malades, atteints d'insuffisance cardiaque congestive et traités par :

- Digitaline seule : 37 cas (en gouttes et en tablettes).
- Strophantine seule : 27 cas (K. Strophantine intra-veineuse).
- Novurit associé : 41 cas,

et compare les résultats obtenus avec respectivement 41, 35 et 37 témoins d'un service de neurologie, indemnes de toute affection cardio-vasculaire ou du système hématopoïétique. En outre, les malades examinés n'étaient eux-mêmes atteints d'aucune affection intercurrente capable d'influencer la coagulation sanguine, et non soumis à des traitement ayant la même action : Pénicilline, Vitamine C et K, héparine, acide salicylique, etc...

Chez ces malades furent pratiqués dans tous les cas :

- La mesure du temps de coagulation par la méthode de LEE et WHITE (*).
- Les dosages de calcium, fibrinogène, prothrombine.
- Nombre des plaquettes et taux d'hémoglobine.
- Mesure de la balance hydrique.

Enfin un certain nombre d'études in vitro furent réalisées :

RÉSULTATS

Mesure de temps de coagulation :

Pour la digitaline et la strophantine, cette mesure fut pratiquée avant le traitement, puis du quatrième au sixième, et du huitième au quatorzième jour, après le début du traitement. Pour le novurit, elle fut pratiquée avant l'injection puis entre les troisième et cinquième heures après l'injection intra-veineuse.

- Digitaline : Diminution légère. Rien chez les témoins.
- Strophantine : Diminution plus importante. Rien chez les témoins.
- Novurit : Diminution importante, 3 à 5 heures après l'injection, chez les malades *et chez les témoins*.

(*) Utilisation de 3 tubes de 8 mm. de diamètre contenant chacun 1 cc. de sang total. La mesure est effectuée à la température du laboratoire en retournant les tubes prudemment toutes les 15 secondes.

Ce que résume, pour le novurit, le tableau suivant :

Nombre de cas	Temps de coagulation avant l'injection	Temps de coagulation 3-5 heures après
	Déviati on standard :	Déviati on standard :
41 malades	424 $\pm$ 8 secondes 76	65
37 témoins	474 $\pm$ 8 secondes 46	346 $\pm$ 10 secondes 62

Notons que la digitaline et la strophantine n'accélèrent la coagulation que lorsqu'il y a effet thérapeutique favorable avec augmentation de la diurèse, soit :

- 20 cas sur 37 avec digitaline ;
- 11 cas sur 27 avec strophantine.

Calcium, prothrombine, fibrinogène :

Pratiquement pas de modification.

Le nombre des plaquettes et le taux d'hémoglobine, ne varient pratiquement pas.

Diurèse de 24 heures :

L'auteur constate qu'elle est en moyenne sensiblement :

- doublée avec la digitaline (au cours d'un traitement de 1 à 2 semaines) ;
- triplée avec la strophantine (1/8 à 1/2 mg. intra-veineux quotidien, même durée du traitement) ;
- quadruplée avec le novurit (1 à 2 cc. intra-veineux), et dans ce cas seulement, la diurèse est sensiblement doublée chez les témoins. L'auteur précise que la réponse au novurit varie avec chaque malade, pouvant atteindre une diurèse de 4 à 7 litres, ou une augmentation à peine marquée, et qu'elle paraît dépendre de l'intensité de l'insuffisance cardiaque.

In vitro :

Il n'y a pas de modification notable même lorsque l'agent thérapeutique est utilisé à des dosés 4.000 fois supérieures aux doses thérapeutiques usuelles.

CONCLUSIONS

Il apparaît donc une certaine relativité entre l'augmentation de la diurèse et la diminution du temps de coagulation.

La diurèse augmente de plus en plus selon qu'on utilise digitaline, strophanthine, ou novurit, et, dans la même proportion, le temps de coagulation diminue. Ce dernier rapport existe également avec les témoins recevant du novurit.

En outre, toutes choses étant égales par ailleurs, y compris la quantité de liquide absorbée par le malade, la diminution du temps de coagulation est proportionnelle à l'augmentation de la diurèse, et cela quel que soit le diurétique employé, lequel n'exerce donc pas une action spécifique sur la coagulation sanguine.

On est ainsi conduit à admettre, dit PERE, qu'il y a dans le sang augmentation « en quantité absolue et d'une manière relative » des facteurs de la coagulation, par suite de l'hémoconcentration qu'entraîne la diurèse provoquée.

Or, le calcium n'est pas déficient, et nous avons vu que son excès *in vitro* n'influence pas le temps de coagulation.

La prothrombine peut être augmentée, mais il en existe constamment dans le sang normal une quantité supérieure à celle qu'il faudrait pour provoquer une coagulation spontanée. Par ailleurs, il a été démontré que les modifications du fibrinogène plasmatique ont peu d'effet sur la coagulation.

Il semble donc que la diminution du temps de coagulation ne soit pas due à une action physico-chimique, mais que seul intervienne, par suite de la fonte des œdèmes, le passage des liquides interstitiels dans le sang ; il y a de ce fait, *apport de thromboplastine tissulaire*, laquelle, comme l'a montré OWREN [128], est plus active que la thromboplastine des plaquettes.

Autrement dit, les résultats obtenus par PERE montrent, que digitaline et strophanthine n'accélèrent la coagulation chez les malades en insuffisance cardiaque que dans les cas où l'efficacité du traitement se manifeste par une augmentation de la diurèse, alors que le novurit, exerçant son pouvoir diurétique même chez les sujets normaux, diminue le temps de coagulation d'une manière proportionnelle à la rapidité de l'action diurétique pratiquement dans tous les cas. Ce pouvoir n'est pas spécifique des produits utilisés, mais consécutif au passage dans le sang circulant d'un excès de thromboplastine tissulaire, lequel apparaît ainsi comme l'élément responsable de l'hypercoagulabilité.

Il convient cependant de faire quelques remarques après cette analyse succincte du travail de PERE.

— Bien que parlant dans son introduction de la fréquence des manifestations thrombo-emboliques observées lors du traitement de l'insuffisance cardiaque, fréquence attribuée à l'hypercoagulabilité apparue en cours de traitement et sous l'influence possible des agents thérapeutiques, l'auteur se limite à une étude de laboratoire à un moment bien déterminé, et dont les résultats ne sont donnés qu'en valeur absolue, sans comparaison avec l'évolution clinique. Il n'est en particulier fait aucune allusion à des manifestations thrombo-emboliques survenues dans le groupe des malades étudiés.

— Une seule injection de novurit par malade paraît avoir été pratiquée avec une seule mesure du temps de coagulation 3 à 5 heures après cette injection, sans autre contrôle au cours des jours suivants. La rigueur avec laquelle les examens furent conduits et la constance des résultats obtenus par l'auteur, sont évidemment des arguments sérieux, mais ils ne nous paraissent pas autoriser des conclusions définitives de portée pratique considérable. Nous verrons en effet combien la coagulabilité sanguine est variable au cours des traitements digitaux et mercuriels, et même en dehors de tout traitement. En outre on ne voit pas très bien comment expliquer la diminution du temps de coagulation 3 à 5 heures après l'injection de Novurit, puisque la diurèse responsable de cette diminution est à peine déclenchée. Il y a d'ailleurs là un désaccord avec ce qu'ont vu BEAUMONT et LENÈGRE, pour qui l'hypercoagulabilité n'apparaît le plus souvent qu'à la vingt-quatrième heure suivant l'injection intra-veineuse de Novurit.

C. — ETUDES DE BEAUMONT ET LENEGRE

En 1951, J.-L. BEAUMONT et J. LENÈGRE ont publié une importante étude des troubles de la coagulation sanguine au cours de l'insuffisance cardiaque [129] basée sur l'observation clinique et biologique de leurs malades.

L'étude biologique a comporté dans tous les cas la mesure

du taux de prothrombine apprécié par le temps de Quick, et *l'épreuve de tolérance à l'Héparine in vitro*.

Cette épreuve inaugurée par WAUGH et RUDDICK [130, 131], reprise et codifiée par J.-P. SOULIER et Mlle LE BOLLOCH [132, 133, 134] est considérée par ces auteurs comme nettement supérieure aux différentes techniques classiques de mesure du temps de coagulation, permettant de suivre de façon précise l'état de la coagulation sanguine.

Elle consiste dans la mesure du temps de coagulation du plasma recalcifié, et mis en présence d'une quantité croissante d'Héparine : 1,5/10 U., 3,5/10 U. et 5,5/10 U.

Lorsque le temps de coagulation s'allonge, on peut dire que la tolérance à l'Héparine diminue, en d'autres termes il existe une hypocoagulabilité ; inversement lorsque le temps de coagulation diminue, la tolérance à l'Héparine est augmentée, il y a hypercoagulabilité.

Cette épreuve paraît nous donner un moyen pratique pour contrôler dans quelle mesure les variations de la prothrombinémie influencent la coagulation sanguine ; en effet, les taux de prothrombine ne permettent pas à eux seuls de préjuger de manière formelle de l'état de la coagulabilité (*), lequel est déterminé par les nombreux facteurs intervenant dans le mécanisme de la coagulation.

Les promoteurs de la méthode insistent sur le fait qu'elle permet une estimation de la coagulabilité dans son ensemble, ce que ne permet pas la mesure du temps de coagulation effectuée par l'une des méthodes classiques, ou le dosage isolé des principaux facteurs.

Dans un groupe de 83 malades en *insuffisance cardiaque droite ou globale*, l'hypoprothrombinémie se révèle constante, sensiblement proportionnelle au degré de l'insuffisance ventriculaire droite et de ce fait en rapport avec l'importance de l'hépatomégalie, variable avec la régression ou l'aggravation des symptômes, tendant à se normaliser lorsque l'état cardiaque s'améliore et que le volume du foie diminue. En ce qui concerne la tolérance à l'Héparine, BEAUMONT et LENÈGRE observent une augmentation (donc une nette hypercoagulabilité), avec un temps moyen de 6.9 minutes chez les malades qui présen-

(*) Voir également à ce sujet J.-L. BEAUMONT, A. GERBAUX et J. LENÈGRE [135].

taient des signes de thrombose à l'entrée dans le service, et distinguent chez les autres malades les résultats obtenus avant le traitement et pendant le traitement.

— Avant le traitement, il y a diminution de la tolérance à l'héparine (hypocoagulabilité) avec un temps de coagulation moyen de 14,7 minutes pour les insuffisances ventriculaires droites globales ou partielles, et de 18,6 lors des grandes insuffisances ventriculaires droites, cet ensemble représentant un groupe non homogène. Dans les cœurs pulmonaires chroniques, la tolérance est augmentée (hypercoagulabilité) avec un temps moyen de 7,6 minutes et une déviation standard de plus ou moins 3,4.

— Considérant ensuite les résultats obtenus après traitement chez les malades qui présentaient à l'entrée une hypocoagulabilité, ou une coagulabilité normale, les auteurs distinguent les traitements digitaliques et ceux où la digitaline fut associée aux diurétiques mercuriels.

1. Avec la digitaline seule, dont les doses ont varié de 1/2 à 5 milligrammes, la tolérance à l'héparine augmenta progressivement vers la normale des sujets témoins et parfois devint plus élevée. Il n'y eut dans ce groupe que deux malades sur dix ayant présenté une augmentation nette de la tolérance (hypercoagulabilité) mais sans apparition d'accidents thrombo-emboliques.

2. Par contre, dans le groupe des 26 malades soumis à l'association digitaline-diurétiques mercuriels, il y eut en cours de traitement 14 *cas de thromboses cliniquement certaines dont 7 mortelles* avec 6 vérifications anatomiques, *c'est-à-dire une thrombose cliniquement certaine dans plus de 50 % des insuffisances cardiaques traitées par l'association digitale-diurétiques mercuriels, avec conséquences mortelles une fois sur deux...* Ces chiffres méritent évidemment de retenir l'attention et incitent à rappeler les faits en détail.

Les doses de diurétiques mercuriels injectés par voie intraveineuse furent les suivantes :

- 8 cas : une injection ;
- 3 cas : deux injections ;
- 5 cas : trois et quatre injections ;
- 10 cas : une injection tous les deux jours.

Parmi ces 26 malades, il y avait 12 très grandes insuffisances cardiaques et 14 insuffisances cardiaques moyennes.

La tolérance à l'Héparine montra une augmentation nette, donc une hypercoagulabilité avec les caractères suivants :

- absente 24 heures après la première injection de diurétique mercuriel ;
- presque à son maximum à la quarante-huitième heure (l'augmentation apparaissant d'ailleurs à la quarante-huitième heure dans 20 cas) ;
- persistant pendant la durée de l'observation, soit en moyenne quinze jours.

L'intensité de cette augmentation fut parfois très importante puisque chez six malades, on a observé des temps égaux ou inférieurs à 4,30 minutes, et deux fois chez le même malade un temps de deux minutes. Dans 16 cas, il fut égal ou inférieur à 7 minutes.

« La durée du phénomène est variable. C'est ce qu'indique l'augmentation des déviations standards à partir d'un minimum situé à la quarante-huitième heure. Dans certains cas, la tolérance à l'héparine était redevenue normale à la fin de l'observation, vers le seizième jour, voire dès le huitième jour. Dans d'autres cas au contraire l'augmentation persiste ou s'accroît encore au fur et à mesure des examens. »

« Par conséquent, écrivent encore BEAUMONT et LENÈGRE, il peut s'agir d'une modification passagère ou durable. Mais dans tous les cas, elle est régulière, progressive et si la modification initiale est souvent brutale (d'un jour à l'autre) c'est graduellement qu'on la voit disparaître, dans les cas où elle ne persiste pas.

L'analyse clinique de ces 26 cas incite à les classer en 2 groupes selon l'apparition ou l'absence de signes de thrombose durant la période d'observation.

1. *Sujets chez lesquels une thrombose, certaine cliniquement, et parfois prouvée anatomiquement, apparut en cours de traitement: 14 cas, soit 53,2 %.*

— Nature de la thrombose :

10 phlébites des membres inférieurs dont 5 certainement compliquées d'une ou plusieurs embolies pulmonaires ;

2 embolies ou thromboses dans une artère pulmonaire (sans signes de phlébo-thrombose) ;

2 thromboses artérielles dans le territoire des membres inférieurs.

— Sur 14 malades, 7 guérèrent après un traitement anticoagulant prolongé. Les 7 autres (50 % des cas) moururent rapidement après l'apparition des symptômes. La vérification anatomique, faite dans 6 cas, montra dans tous les cas, l'existence de thromboses multiples touchant le territoire veineux périphérique et l'arbre artériel pulmonaire, ainsi que les cavités auriculaires où l'on trouva des thrombus muraux. Dans 3 cas, il y avait également des thromboses dans un territoire artériel périphérique.

La diffusion anatomique des thromboses fait penser à une véritable maladie thrombosante qui a pu jouer un rôle majeur dans la mort de ces 7 sujets.

— Chez ces 14 malades, l'étude de la tolérance à l'héparine montre que :

La tolérance à l'héparine est fortement augmentée, et le reste jusqu'à la fin de l'observation, soit vers le seizième jour.

Elle tend même à augmenter avec le temps.

Les déviations standards montrent après la quarante-huitième heure un écart très faible, qui prouve la grande homogénéité des cas de ce groupe, tous les cas étant interprétables.

La date d'apparition moyenne des signes de thrombose fut le neuvième jour :

9 fois entre le cinquième et le treizième ;

2 fois 48 heures après le début du traitement ;

2 fois 20 jours après (ils avaient à cette date, une tolérance à l'héparine augmentée) ;

1 fois, elle ne put être déterminée.

Si l'on rapproche ces chiffres de ceux fournis par l'étude de l'épreuve de la tolérance à l'héparine, on voit que les symptômes de la complication thrombo-embolique sont apparus en pleine période d'augmentation de la tolérance à l'héparine, et coïncident même avec une accentuation de ce trouble biologique.

2. Sujets chez lesquels on ne trouve aucune thrombose cliniquement décelable : 12 cas.

Un seul de ces malades mourut ; la vérification anatomique ne put être faite...

...La modification de la tolérance à l'héparine est apparue dans tous les cas à une date variable. Dans l'ensemble, son apparition a été plus lente, son intensité moins grande. Enfin, et surtout, le phénomène disparaît dans la majorité des cas à partir du huitième jour. Il est donc passager à l'inverse du groupe précédent.

L'analyse de chaque cas montre que l'augmentation de la tolérance à l'héparine a parfois été aussi marquée que dans le groupe précédent.

— Dans deux cas les temps furent inférieurs à 4,30 minutes ;

— Dans un cas, ils furent de 2 minutes et 2,30 minutes ; sans qu'apparût aucun signe de thrombose.

Les déviations standards montrent que ce groupe est moins homogène. En effet, si les moyennes rendent bien compte du phénomène, son apparition peut être plus précoce ou plus tardive si bien que certains chiffres tendent à s'annuler. Mais l'opposition entre les deux groupes reste évidente et apparaît riche en enseignements sur le rôle joué par le traitement dans la genèse des thromboses chez les cardiaques et sur la place de l'hypercoagulabilité dans leur constitution. »

Ainsi, lors de l'évolution des insuffisances cardiaques droites ou globales, on voit, selon BEAUMONT et LENÈGRE, le traitement digitalique n'entraîner une hypercoagulabilité que dans un faible pourcentage des cas, alors que « chez les malades traités par l'association digitaline-diurétiques mercuriels, UNE HYPERCOAGULABILITÉ CONSIDÉRABLE ET DURABLE apparaît dès la quarante-huitième heure qui suit l'injection intra-veineuse du diurétique. Il semble qu'il s'agisse là d'un PHÉNOMÈNE SINGULIER PAR SA CONSTANCE, SON INTENSITÉ, ET LA FRÉQUENCE DES COMPLI-CATIONS THROMBO-EMBOLIQUES... » *.

Devant des faits aussi impressionnants, on ne saurait en toute logique accepter de maintenir l'usage des diurétiques mercuriels, et ne pas remettre en question la valeur d'une thérapeutique qui provoquerait la mort dans près de 25 % des cas...

(*) Nous nous sommes permis de souligner les termes essentiels de cette conclusion.

CHAPITRE III

ETUDE DE CINQUANTE MALADES EN INSUFFISANCE CARDIAQUE SOUMIS AUX DIURETIQUES MERCURIELS

L'importance du problème que nous venons d'évoquer méritait qu'on se préoccupât de savoir si les faits rapportés par BEAUMONT et LENÈGRE correspondaient à une loi générale obligeant à réviser la pratique du traitement mercuriel dans l'insuffisance cardiaque congestive.

C'est ce que P. CAHEN, Mlle ITHIER et R. FROMENT ont voulu rechercher, moins préoccupés « d'une éventuelle réaction immédiate et transitoire, que du trouble humoral durable, et des signes cliniques de thrombose qui pourraient y correspondre » [1].

LES MALADES ET LEUR TRAITEMENT

Cinquante malades ont été choisis, tous porteurs à leur entrée dans le service d'une insuffisance cardiaque grave avec œdèmes importants, dont voici les conditions étiologiques :

A. — Gros cœur défaillant du type sénile ou gros cœur primitif du jeune	15
B. — Cardiopathie valvulaire	14
C. — Cardiopathie hypertensive	11
D. — Péricardite (dont 4 symphysaires et 3 à grand épanchement) . . .	7
E. — Cœur pulmonaire chronique (*)	3

(*) Faut-il souligner la rareté de ces cœurs pulmonaires, qui comportent plus volontiers une hypercoagulabilité notable, et, de même, l'absence voulue de thrombose coronarienne patente ? [1].

Presque tous ces malades ont été soumis à l'association thérapeutique suivante :

— *Immobilisation au lit.*

— *Digitaliques*, généralement sous forme de Lanatoside C. par voie intra-veineuse (0,4 mg. en moyenne, fréquemment 0,8 lors des premiers jours).

— *Aminophylline* intra-veineuse, quotidienne, et longtemps poursuivie.

— *Chlorure d'ammonium* en prise journalière ou discontinue.

— *Régime hyposodique* et restriction modérée des liquides.

— *Novurit* intra-veineux (et dans un cas seulement : Neptal intra-musculaire).

Selon le rythme des injections de Novurit, nous avons réparti ces malades en cinq groupes :

— GROUPE I. — 14 sujets ayant reçu 2 à 5 injections en un temps moyen de 9 jours 1/2.

— GROUPE II. — 14 sujets ayant reçu 6 à 10 injections en un temps moyen de 20 jours.

— GROUPE III. — 11 sujets ayant reçu 11 à 20 injections en un temps moyen de 48 jours.

— GROUPE IV. — 9 sujets ayant reçu 21 à 36 injections en un temps moyen de 80 jours.

— GROUPE V :

— 1 sujet : 110 Novurit en un an ;

— 1 sujet : 140 Novurit en 16 mois.

Ainsi, plus de 753 injections ont été pratiquées en 2.545 jours de traitement total, soit en moyenne 1 injection tous les trois jours.

LA METHODE

Ces 50 malades ont été suivis cliniquement, avec la préoccupation de ne laisser échapper aucun signe de thrombose vasculaire, et l'étude de la coagulation sanguine a été pratiquée chez 40 d'entre eux, avec mesure du taux de prothrombine et épreuve de tolérance à l'héparine *in vitro*.

Cette dernière épreuve a été pratiquée 250 fois chez les malades, et chez 235 témoins, en l'occurrence, médecins ou étudiants du service. Il convient de souligner que la tolérance à l'héparine était connue pour la majorité des malades avant le début du traitement, ce qui a permis de suivre l'apparition éventuelle d'un trouble : hypocoagulabilité lorsque la tolérance diminuait avec allongement du temps de coagulation dans les trois tubes contenant des quantités croissantes d'héparine, hypercoagulabilité dans le cas contraire. Bien que les modifications aient toujours été notées dans les trois tubes, nous ne mentionnerons pour simplifier les choses que le temps de coagulation du plasma oxalaté pour le troisième tube, contenant 0,65 unités d'Héparine.

Le temps moyen des 235 sujets normaux était de 11' 12" avec une déviation standard de + ou — 1' 25". Lorsque les témoins s'éloignaient de la zone de variation standard (certains écarts furent de l'ordre de + ou — 5), ils furent l'objet d'un contrôle rigoureux, mais dans la majorité des cas, la différence dans les temps correspondants s'expliquait par l'impossibilité d'effectuer toutes les épreuves avec une solution d'Héparine absolument stable.

CAHEN et Mlle ITHIER imaginèrent alors d'exprimer le résultat des épreuves sous forme d'un rapport qu'ils proposent d'appeler « Indice de coagulabilité », en divisant le temps du témoin par le temps du malade. Des temps égaux donnent ainsi un indice égal à 1 ; un temps de coagulation moitié moindre que celui du témoin donne un indice égal à 2, expression de forte hypercoagulabilité ; un temps double, un indice de 0,50, indication d'hypocoagulabilité. Outre sa commodité de lecture, cet indice a l'avantage de toujours faire entrer en ligne de compte les variations de la solution d'héparine d'un

examen au suivant. Rappelons que pour la prothrombine, chaque mesure s'exprime également par une valeur relative, conditionnée par le témoin du jour autant que par la thromboplastine utilisée.

En outre, chez les 16 malades, des bilans humoraux aussi complets que possible ont été effectués, avec :

- dosage du fibrinogène,
- étude de la viscosité du sang total et du plasma,
- numération et valeur globulaires,
- hématocrite.
- volume sanguin, plasmatique et sang total,
- dosages des chlorures plasmatiques et urinaires,
- urée sanguine,
- natrémie,
- protéinémie,
- résistivité du plasma,

mais il n'a cependant pas été possible de retirer de ces bilans une conclusion de quelque importance. A titre d'exemple, voici les 5 bilans complets effectués chez le malade de l'observation n° 33.

	23-IV-52	6-V	27-V	9-VI	28-VIII
Poids	54 kg.	49 kg.	51 kg.	55 kg.	53 kg.
Temps de coagulation . .	12'	11'	9'	8'	7'
Hématocrite	40 %	40 %	36 %	38 %	46 %
Prothrombine	48 %	50 %	80 %	80 %	47 %
Fibrinogène	4,20 0/00	7,20 0/00	5,90 0/00	5,30 0/00	
Volume sanguin :					
— plasmatique	3,7 l.	2,77 l.	2,72 l.	2,80 l.	
— sang total	6,2 l.	4,6 l.	4,25 l.	4,66 l.	
Hémoglobine	95 %	95 %	82 %	85 %	110 %
Numération	4.950.000	5.210.000	4.170.000	3.700.000	5.500.000
Valeur globulaire	0,96	0,90	0,90	1,1	1
Chlorures :					
— plasmatiques	3,65 g. 0/00	3,55 g. 0/00	3,50 g. 0/00	3,60 g. 0/00	3,30 g. 0/00
— urinaires	2,40 g. 0/00	1,45 g. 0/00	2,10 g. 0/00	2,80 g. 0/00	1 g. 0/00
Protéines	67 %	72 %	74 %	78 %	80 %
Sodium	3,54 0/00	3,08 0/00	3,47 0/00	3,29 0/00	
Urée sanguine	0,30 0/00	0,50 0/00	0,70 0/00	0,70 0/00	0,70 0/00
Tolérance à l'héparine :					
— malade	9' 30"	15'	15'	9'	
— témoin	13' 30"	13' 30"	14'	13' 30'	
Résistivité	70,04	71,8	70,6		

Ce malade a très rapidement nettoyé un anasarque considérable, mais une réaction rénale obligea à diminuer les injections de diurétique mercuriel.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Répartis en cinq groupes selon la fréquence des injections de Novurit, voici pour chaque malade l'évolution clinique et les modifications éventuelles de la coagulabilité.

GROUPE I

Dans ce groupe 14 malades ont reçu de 2 à 5 Novurit en un temps moyen de 9 jours et demi ; l'étude de la coagulabilité a été faite pour 13 malades.

OBSERVATION N° 1

Naut... Roger, 33 ans.

Séjour du 19-X au 4-XI-1951.

Endocardite mitro-aortique.

Grande dilatation et insuffisance cardiaque uniquement dyspnéiste.

Evolution clinique	Traitement associé	Novurit				
			Date	Prothr.	Tol. hép. *	I.C.
19-XI : Pas de stase périphérique Dyspnée d'effort : +++	Soluphyline et Cédilanide intra- veineux ↓	19-XI				
		23-XI	20-XI	55 %	13/13	1
		25-XI				
		29-XI	26-XI	70 %	10/10:30	0,98
		3-XII	30-XI	65 %	9:30/10	0,95
Aucun incident clinique Disparition de la dyspnée		5 Novurit en 15 jours	Pas de modification			

(*) Nous placerons toujours le temps du témoin en numérateur et celui du malade en dénominateur.

Nous adopterons désormais cette disposition, sans indiquer les titres au sommet de chaque colonne. I.C.=Indice de coagulabilité

OBSERVATION N° 2

Bla... Julien, 66 ans.

Séjour du 10-XII au 22-XII-1951.

Insuffisance cardiaque avec gros cœur en arythmie complète.

A l'entrée :

Dyspnée d'effort +++ et dyspnée nocturne avec subœdème pulmonaire.

Pleurésie interlobaire et stase pulmonaire ++.

Œdème des membres inférieurs ++.

Pas de gros foie.

Arythmie complète rapide.

Insuffisance mitrale fonctionnelle +.

Albumine = 0.

Depuis le 14-XII : Diurèse supérieure à 2 litres 17-XII : Œdèmes = 0 Dyspnée nocturne = 0 Insuffisance mitrale fonctionnelle disparaît Rythme = 70	Cédilanide intra-veineux ↓	14-XII	13-XII	65 %	12/6:30	1,84
		16-XII				
		18-XII	19-XII	60 %	11:30/6:30	1,76
		20-XII	Pas de modification			
		5 Novurit en 7 jours				

OBSERVATION N° 3

Pug... Antoine, 43 ans.

Entre le 29-XII.

Cardiopathie hypertensive avec à l'entrée asystolie globale rebelle depuis longtemps au seul traitement digitalique entretenu.

	Cédilanide intra-veineux ↓	31-XII	30-XII	41 %	11/13	0,84
		2-I				
		4-I	3-I	52 %	10/10	1
		6-I	6-I	41 %	12/15	0,80
		9-I	8-I	45 %	14/14	1
9-I-53 : Amélioration considérable des signes de stase		5 Novurit en 10 jours	Pas de modification			

OBSERVATION N° 4

Bou... Roger, 35 ans.

Séjour du 8-IV-1952 au 25-V-1952.

Endocardite mitro-aortique et ectasie auriculaire gauche.
Asystolie. Insuffisance tricuspидienne fonctionnelle.

8-IV : Asystolie : + + + +	Cédilanide et Soluphyl. intra-veineux	9-IV				
		11-IV				
		14-IV				
		17-IV				
17-IV : Amélioration médiocre			18-IV	60 %	12/15	0,80

Traitement anti-coagulant systématique jusqu'à la sortie du service ; peu d'amélioration. **Pas d'hypercoagulabilité après 4 Novurit.**

OBSERVATION N° 5

Def... Jean-Marie, 42 ans.

Séjour du 29-XI au 10-XII-1951.

Gros cœur primitif avec insuffisance mitrale irréductible et galop.

Tension artérielle pincée.

29-XI : Insuffisance cardiaque congestive Foie : ++ Stase pulmonaire 6-XII : Disparition des signes de stase Amélioration des signes fonctionnels Diurèse moyenne : 2 l./24 h.	Soluphyline et Cédilanide intra-veineux	30-XI	30-XI	90 %	12:30/ 9:30	1,31
		3-XII 5-XII 7-XII	8-XII	100 %	11:30/ 11:30	1
		5 Novurit en 11 jours		Hypocoagulabilité		

OBSERVATION N° 6

Entre le 30-XII.

Duch... Jean, 75 ans.

Cœur vasculaire (accident coronarien ancien).

30-XII : Grande asystolie Albumine : traces Urée : 0,75	Cédilanide no 2 intra-veineux Pénicilline Théobromine ↓	31-XII (1/2 cc.)	31-XII	42 %	12/8	1,5
		2-1	2-1	41 %	10/11	0,90
9-I : Non amélioré Pas d'incident		5-1 8-1	5-1 8-1	37 % 45 %	10/14 14/11	0,71 1,27
		2 Novurit en 2 jours	Hypocoagulabilité en cours de traitement			

OBSERVATION N° 7

Coll... Auguste, 45 ans.

Entre le 21-XII-1952.

Endocardite mitrale ancienne, hypertension, éthylisme.

21-XII : Stase importante Albumine : ++ Cylindres granuleux	Cédilanide n° 2 intra-veineux ↓	24-XII	22-XII	47 %	11/9: 30	1,15
		27-XII	30-XII	44 %	11/6: 30	1,69
		1-1-53	5-1	42 %	10/8	1,25
		4-1	7-1	55 %	13/13	1
		8-1				
9-1 : Etat nettement amélioré		5 Novurit en 15 jours	Hypercoagulabilité transitoire			

OBSERVATION N° 8

Boud... Jean, 48 ans.

Entre le 30-XII-1952.

Cardiopathie hypertensive.

30-XII : Asystolie globale	Cédilanide n° 2 intra-veineux ↓	31-XII	31-XII	50 %	12/13	0,92
		2-1	2-1	100 %	10/6: 3	1,53
		4-1	5-1	48 %	10/7	1,43
			7-1	65 %	13/9	1,44
		8-1	9-1	52 %	9/8	1,12
9-1 : Nettoyage rapide des signes de stase (2/3)		4 Novurit en 9 jours	Hypercoagulabilité transitoire			

OBSERVATION N° 9

Gre... Martial, 28 ans.

Entre le 12-IX-1952. Décès le 26-IX-1952.

Péricardite hémorragique (1 litre) avec anasarque ++++.

		14-IX	13-IX	36 %	8: 30/9	0,94
		16-IX	18-IX	32 %	8/6	1,33
		18-IX				
		20-IX	24-IX	34 %	9/8: 30	1,05
		22-IX				
Décès le 26-IX : Pas de thrombose intra-cardiaque mais infarctus pulmonaire		5 Novurit en 10 jours	Hypercoagulabilité transitoire			

OBSERVATION N° 10

Vero... Jean, 61 ans.

Séjour du 7-XI au 1^{er}-XII-1952.

Insuffisance cardiaque d'origine imprécise.

7-XI-52 : Anasarque : +++ Albumine : +	Cédilanide intra-veineux	8-XI 10-XI 12-XI	8-XI	45 %	12: 30/14	0,86
			13-XI	50 %	12/6	2
27-XI : Disparition des signes de stase	Cédilanide gouttes		14-XI	50 %	12/11	1,09
			15-XI	55 %	13/12	1,08
			17-XI	55 %	11/6: 30	1,70
			18-XI	50 %	11/6	1,83
			19-XI	60 %	9: 30/10	0,95
			20-XI	80 %	11/12	0,91
			21-XI	70 %	12/10	1,20
			22-XI	80 %	10/10	1
			24-XI	70 %	10/9	1,11
			25-XI	70 %	11/15	0,73
			27-XI	100 %	13/8	1,62
			28-XI	70 %	10/11	0,90
			3 Novurit en 5 jours			
			Variations importantes de l'I.C. malgré suppression du Novurit, après nette hypercoagulabilité			

OBSERVATION N° 11

Rig... Louis, 50 ans.

Séjour du 7-V au 20-V-1952.

Insuffisance cardiaque (coronarite ?) avec asystolie depuis un mois.

7-V : Epanchements pleuraux Foie : +++ Œdèmes membres inférieurs : ++		8-V 10-V 12-V 14-V 16-V	8-V	43 %	13: 30/ 11: 30	1,17
			20-V	60 %	8: 30/6	1,41
16-V : Disparition des signes de stase. Aucun incident		5 Novurit en 9 jours	Tendence à l'hypercoagulabilité			

OBSERVATION N° 12

Wei... François, 36 ans.

Séjour du 10-XII-1951 au 18-I-1952.

Endocardite mitrale avec insuffisance cardiaque congestive.

10-XII : Dyspnée d'effort Oligurie Foie : +++ pulsatile Ascite Stase pulmonaire Rythme sinusal Albumine=0 19-XII : Nettoyage rapide des signes de stase. Aucun incident	Cédilanide intra-veineux ↓	14-XII 16-XII 18-XII	13-XII	55 %	12/9: 30	1,26
			19-XII	53 %	11: 30/8	1,43
		3 Novurit en 5 jours	Tendance à l'hypercoagulabilité			

OBSERVATION N° 13

Con... Claude, 66 ans.

Séjour du 18-I au 9-II-1952.

Néphrite chronique hypertensive.

Insuffisance cardiaque et flutter :

A l'entrée : grande insuffisance cardiaque et rénale avec :

Albumine ++.

Urée 0,65.

Tension artérielle 29/17.

Œdèmes, foie et ascite.

Flutter 4/1 ; insuffisance aortique fonctionnelle et galop.

31-I : Amélioration transitoire des signes de stase et de la dyspnée Décès en mars 52 : Pas de signe de thrombose. Ac- centuation des signes d'insuffisance rénale	Digitatine per os et Théobromine ↓	26-I (1 cc.)	19-I	80 %	16: 30/18	0,90
		28-I (1 cc.)	24-I	55 %	11: 30/19	0,60
		31-I (2 cc.)	31-I	50 %	15: 30/13	1,19
			8-II	50 %	11: 30/8	1,43
		3 Novurit en 6 jours	Tendance à l'hypercoagulabilité			

OBSERVATION N° 14

Bey..., 35 ans.

Gros cœur avec grande éosinophilie chez un colonial.

Trailement :

Cedilanide en gouttes.

Novurit intra-musculaire : 5 injections en 21 jours.

Epreuves de laboratoire :

3-X-52	38 %	9/6	1,50.
7-X	34 %	9: 30/10	0,95.
14-X	35 %	11/7	1,57.

Amélioration discrète des signes de stase. Aucun signe de thrombose.

Conclusions.

Dans ce premier groupe de malades, de gros œdèmes et d'importants signes de stase ont disparu très rapidement, sans que soient observées des manifestations cliniques témoignant d'un processus de thrombose. Dans un cas seulement (Obs. n° 9), chez un sujet atteint d'une péricardite tuberculeuse hémorragique, l'évolution s'est faite avec aggravation rapide des signes de stase et crises successives d'œdème aigu du poumon, aboutissant à la mort 14 jours après l'entrée. A la vérification anatomique, on notait un épanchement péricardique de 1 litre, avec tout petit cœur, et, présence d'un infarctus pulmonaire occupant le sommet du lobe inférieur droit.

La coagulabilité sanguine, étudiée dans 13 cas sur 14, ne s'est franchement modifiée dans le sens d'une hypercoagulabilité que dans 7 cas, n'ayant un caractère durable ou progressif que dans 3 cas, mais sans incident clinique : observations n°^{os} 11, 12, 13. Le malade atteint de péricardite hémorragique présentait un indice égal à 1,33, donc hypercoagulabilité relativement modérée, deux jours après le deuxième Novurit, mais après le cinquième, l'indice était à 1,05, la prothrombine étant stable autour de 35 %.

Enfin des malades ayant au départ une très nette hypercoagulabilité ne l'ont pas modifiée, ou l'ont atténuée, tout en se débarrassant d'une stase importante ; l'observation n° 10 est dans ce sens particulièrement démonstrative.

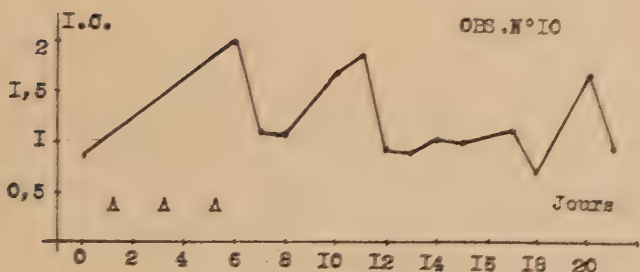
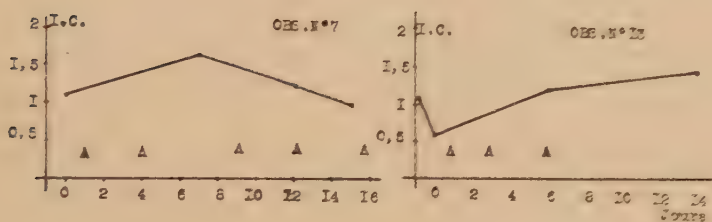
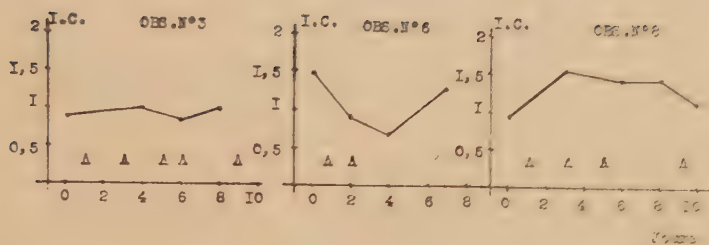
Ces constatations sont résumées dans le tableau n° I, et les plus démonstratives, objectivées par les courbes suivantes :

OBSERV. n° 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
" n° 2	▲	I		▲	0,95			▲	0,95			▲								
" n° 3	▲		▲	▲	1,76	▲														
" n° 4	▲		I	▲	0,80		I	▲												
" n° 5	▲		▲	▲	▲	▲		▲	0,80											
" n° 6	▲	0,90	▲	▲	▲	1,27		▲	▲											
" n° 7	▲	▲				1,69		▲			▲	1,25		I	▲					
" n° 8	▲		1,53	▲	1,43		1,44	▲	1,12		▲									
" n° 9	▲		▲	1,33						1,05										
" n° 10	▲		▲	▲	2	1,09	1,08	▲	1,70	1,83	0,95	0,91	1,2	I		1,11	0,73		1,62	0,90
" n° 11	▲		▲	▲	▲	▲		▲				1,41								
" n° 12	▲		▲	▲	1,43															
" n° 13	▲		▲	▲	1,19								1,43							

TABLEAU RECAPITULATIF N° I

correspondant aux malades du groupe I ayant reçu de 2 à 5 Novurit en un temps moyen de 9 jours 1/2.
Etude de la coagulabilité chez 9 malades.

Les chiffres en tête de colonne indiquent les jours ; les ▲, les injections de Novurit ; les chiffres intercalés dans les colonnes, l'indice de coagulabilité ; les lettres A, B, C, D, E, le genre de cardiopathie présenté par le malade.



LES PRINCIPAUX ASPECTS DES VARIATIONS
DE LA COAGULABILITE CHEZ LES MALADES DU GROUPE I

GROUPE II

Dans ce groupe, 14 malades ont reçu de 6 à 10 Novurit en un temps moyen de 20 jours ; l'étude de la coagulabilité a été faite pour 9 malades, les 5 autres n'étant pas hospitalisés.

OBSERVATION N° 15

Bo... Maurice, 66 ans.

Séjour du 19-IX-1952 au 29-IX-1952 ; du 11-X au 18-X.

Revient le 4-XII.

Endocardite mitrale avec asystolie.

Rétention vésicale.

19-IX : Foie : ++ Epanchements pleuraux : ++ Arythmie complète rapide 18-X : Arythmie complète lente Stase disparue 4-XII : Signes de stase : ++ Régression rapide des si- gnes périphériques Aucun incident clinique	Cédilanid intra- veineux Théobromine Sondages ↓ Cédilanide intra- veineux ↓		24-IX	100 %	9/5	1,80	
			13-X	70 %	10/7:30	1,33	
		9-XII	5-XII	63 %	10/10	1	
		12-XII					
			13-XII	115 %	13/10	1,30	
			15-XII	110 %	10/8	1,25	
		15-XII					
			17-XII	47 %	11/22	0,50	
		17-XII					
			18-XII	100 %	11/7:30	1,46	
		19-XII	19-XII	100 %	13/16	0,81	
			(2 heures après)				
		21-XII	20-XII	100 %	11/13	0,84	
			22-XII	55 %	11/8	1,37	
			23-XII	70 %	11/11	1	
		24-XII					
			30-XII	100 %	11/11	1	
			2-1-53	100 %	10/8	1,25	
			3-1	100 %	10/10	1	
7 Novurit en 15 jours			Pas de modifications				

OBSERVATION N° 16

Def... Claudius, 50 ans.

Entre le 12-XII-1952.

Cœur pulmonaire chronique décompensé avec insuffisance ventriculaire droite.

12-XII : Asystolie droite Stase : +++	Soluphyline et Cédilanide intra- veineux	Neptal 20-XII	12-XII	80 %	13/7:30	1,73
			18-XII	100 %	11/5	2,20
			20-XII	55 %	11/6	1,83
			22-XII	47 %	11/7	1,57

8-I : Disparition des signes de stase Aucun incident clinique	↓	22-XII	23-XII	47 %	11/6	1,83
		4 Neptal intra-musculaire				
			5-1-53	48 %	10/6	1,66
		8-I	7-1-53	55 %	13/6	2,16
		7 Neptal en 17 jours	Pas de modification			

OBSERVATION N° 17

Dub..., née B..., 59 ans.

Entre le 8-XII-1952.

Hypertension artérielle avec insuffisance cardiaque.

8-XII : Foie : + + + + + Œdèmes : + + + + + Oligurie Stase pulmonaire 2-I : Amélioration considérable des signes de stase périphérique. Aucun incident clinique	Cédilanide intra-veineux ↓	9-XII 15-XII 19-XII 25-XII 29-XII 31-XII				
		2-I	2-1-53	100 %	10/9	1,11
		7 Novurit en 24 jours	Pas d'hypercoagulabilité (pour le moins durable)			

OBSERVATION N° 18

Meu... Fernand, 26 ans.

Séjour du 11-IX au 27-IX-1952.

Gros cœur primitif défaillant depuis janvier 1952.

Traité au Creusot, par digitaline, puis A.C.T.H. en juillet 1952.

A l'entrée : gros cœur vrai, sans signes de stase importants.

Pas de Novurit auparavant.

V.S. : 5 %. Albumine = 0.

Départ 27-IX : Aucun signe de stase Bon état fonctionnel	Cédilanide intra-veineux du 12-IX au 26-IX ↓	13-IX 15-IX	12-IX	100 %	9:30/8	1,19
		17-IX 19-IX 21-IX 23-IX 25-IX	17-IX	75 %	8/17	0,47
			25-IX	120 %	10/10	1
		7 Novurit en 12 jours	Hypocoagulabilité 4 jours après le 1 ^{er} Novarit			

OBSERVATION N° 19

Rou... François, 76 ans.

Séjour du 3-VI-1952 au 2-VIII-1952.

Défaillance cardiaque chez un ancien hypertendu.

Asystolie globale installée depuis deux ans.

Arythmie complète.

3-VI : Foie : ++ Subictère Œdèmes : +++ Albumine : 0 Diminution très importante des signes de stase Sort en arythmie complète lente sans œdème	Cédilanide intra- veineux 3-VI au 27-VI Soluphyline 27-VI au 31-VII Cédilanide 10-VII au 14-VII	3-VI 5-VI 8-VI 11-VI	3-VI	55 %	12: 30/14	0,89
		14-VI 17-VI 20-VI 23-VI	12-VI	35 %	8: 45/7	1,25
			26-VI	48 %	10: 30/ 15: 30	0,68
			9-VII 21-VII 28-VII	50 % 37 % 47 %	11/14: 30 14/29 10: 30/ 13: 50	0,75 0,48 0,76
				8 Novurit en 20 jours	Hypercoagulabilité initiale puis hypocoagulabilité importante	

OBSERVATION N° 20

Vil... Pierre, 60 ans.

Séjour du 6-VI-1952 au 28-VI-1952.

Endocardite mitro-aortique. Ectasie auriculaire gauche.

Arythmie complète. Insuffisance cardiaque congestive.

8-VI : Stase pulmonaire : ++ Gros foie : ++ Œdèmes des membres inférieurs : + Signes fonctionnels : ++ 17-VI : Diminution importante de la stase et des signes fonctionnels 28-VI : Départ Stase : 0 Signes fonctionnels : 0 Novembre 1952 : Excellentes nouvelles	Cédilanide et Inophyline intra-veineux du 6-VI au 28-VI	6-VI				
		8-VI				
		10-VI				
		16-VI				
		24-VI	18-VI	65 %	8/11:30	0,69
		26-VI	40 %	10:30/7	1,50	
		26-VI				
			28-VI	60 %	8:30/11	0,77
		6 Novurit en 20 jours		Hypocoagulabilité avec hypercoagulabilité transitoire		

OBSERVATION N° 21

Arn... Pio, 55 ans.

Séjour du 23-I-1952 au 23-II-1952.

Défaillance cardiaque congestive et fibrillation auriculaire d'installation récente par cœur vasculaire.

23-I : Dyspnée : +++ Gros foie Edèmes malléolaires Tension artérielle : 22/14 Oligurie 29-I : Persistance gros foie et oligurie 8-II : Diminution foie Augmentation diurèse 20-II : Disparition des signes de stase et des signes fonctionnels	Soluphyline et Cédilanide intra-veineux (jusqu'au 2-II) Digicoryl XX gouttes	31-I	29-I	70 %	14/13:30	1,03
		2-II				
		4-II	8-II	60 %	11:30/8	1,43
		6-II				
		9-II				
		11-II				
		13-II				
		15-II	20-II	60 %	12:30/13	0,96
		8 Novurit en 14 jours	Hypercoagulabilité transitoire			

OBSERVATION N° 22

De Sus... Paul, 45 ans.

Séjour du 27-III-1952 au 19-IV-1952.

Du 3-VI-1952 au 12-VI-1952.

Arythmie complète antérieurement connue (consultation du 22-IX-1951 : Arythmie complète sans signe valvulaire et pas de stase).

Infiltrat pulmonaire bacillaire.

Epanchement pleuro-péricardique à régression rapide par le traitement tonicardiaque et diurétique.

27-III : Epanchement pleural gauche Gros cœur Edèmes : + Apyrexie 8-IV : Réduction de moitié du volume cardiaque Assèchement pleural 15-IV : Départ Pas de signe fonctionnel 26-XI-52 : Volume cardiaque : + à ++ Signes fonctionnels : 0		1-IV	1-IV	42 %	12:30/16	0,78
		3-IV				
		7-IV	8-IV	42 %	13/6	2,16
		11-IV				
		15-IV				
		18-IV	4-VI	100 %	12:30/9:30	1,32
		6 Novurit en 18 jours	Hypercoagulabilité nette			

OBSERVATION N° 23

Gau... Henri, 55 ans.

Entre le 4-IX-1952. Décès le 2-X-1952.

Gros cœur avec asystolie chez un éthylique.

4-IX : Cardiomégalie : + + + + Contractilité nulle Asystolie : + + + + Albuminurie : + + + + Diurèse supérieure à 2 litres les premiers jours puis baisse progressive 22-IX : Même tableau avec généralisation des œdèmes Décès le 2-X Vérification : Coronaires normales Pas de thrombose intracardiaque ou intravasculaire	Cédilanide intra-veineux Chlorammonio (à partir du 22-IX, 4 grammes par jour) ↓	5-IX 7-IX 9-IX 11-IX 13-IX 15-IX 17-IX 19-IX 21-IX	5-IX	35 %	8/10	0,80
			9-IX	50 %	6:30/6	1,08
			15-IX	55 %	9/5	1,80
			23-IX	80 %	11/6:30	1,60
			1-X	100 %	8/5:30	1,45
			Hypercoagulabilité irréductible			
			9 Novurit en 16 jours			

OBSERVATION N° 24

Amit... Antonio, 58 ans.

Cardiopathie hypertensive.

Arythmie complète.

Le 28-IX-1951 : grande asystolie.

Traitement :

Cédilanide en gouttes.

Novurit : 10 en un mois.

Le 31-X-1951 :

Excellent état, le malade se dit « transformé ».

OBSERVATION N° 25

Cost...

Cardiopathie hypertensive.

Insuffisance cardiaque + + +.

Traitement :

Novurit : 10 en un mois.

Amélioration nette, pas d'incident.

OBSERVATION N° 26

Vial...

Cardiopathie hypertensive.

Traitement :

Novurit : 8 en 21 jours.

Excellent résultat.

OBSERVATION N° 27

Mme Man...

Endocardite mitrale.

Arythmie complète.

Traitement :

Digitaline.

Novurit : 6 en 21 jours.

Excellent résultat.

OBSERVATION N° 28

Mme Pro...

Endocardite mitrale.

Arythmie complète.

Traitement :

Digitaline.

Novurit : 10 en un mois.

Excellent résultat.

Conclusions.

Dans ce deuxième groupe, l'évolution a été extrêmement favorable dans tous les cas, sauf pour le malade de l'observation n° 23. Envoyé dans le service par un hôpital d'une ville voisine, où il avait été déjà longtemps traité pour un très gros cœur d'étiologie inconnue, entraînant une asystolie irréductible et majeure, ce malade avait reçu 9 Novurit en 16 jours, sans qu'augmente la diurèse d'une façon durable, et lors de

la vérification il n'y avait pas de thrombose (*), malgré l'hypercoagulabilité permanente.

Il n'y eut dans ce groupe que quatre malades avec une modification des épreuves de laboratoire dans le sens de l'hypercoagulabilité sur les neuf cas étudiés. Parmi ces quatre malades, deux sont revenus à la normale malgré la poursuite du traitement diurétique mercuriel, et sans qu'apparaisse le moindre incident clinique (Obs. n^{os} 20 et 21). Dans les deux cas d'hypercoagulabilité durable, figure le malade décédé, mais également le malade de l'observation n^o 22, qui d'ailleurs a nettoyé complètement ses signes de stase et va tout à fait bien.

Ces constatations sont résumées dans le tableau n^o II, et les plus démonstratives, objectivées par les courbes suivantes :

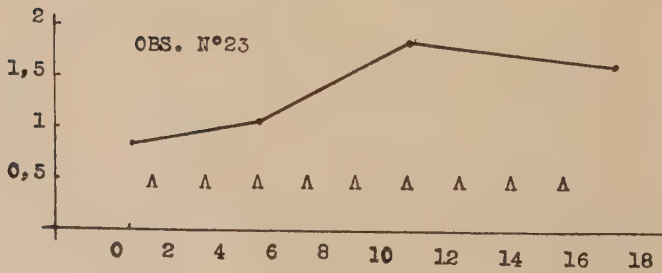
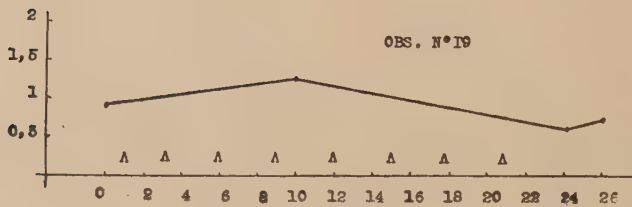
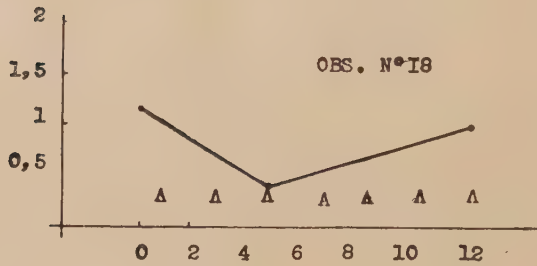
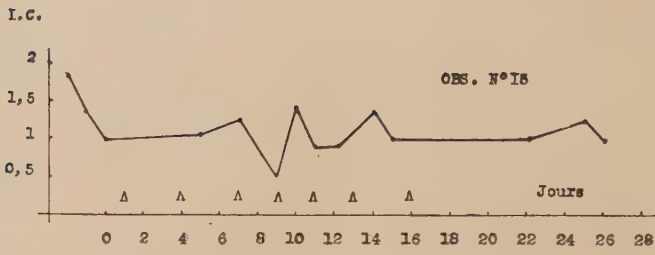
(*) Nous précisons que dans toutes les vérifications ici mentionnées, les veines jambières ou pédieuses ne furent pas ouvertes.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	
ORDRE.																																		
n°15	B	I, 8 I, 33	I	▲			I, 3 ▲	1,25 ▲	0,50 ▲	I, 46 ▲	0,84 ▲	0,81 ▲	0,84 ▲	I, 37 I	▲		▲						I				1,25 I							
n°16	E	1,73 2,20 I, 63	N	I, 57 I, 83													1,66			2,15 y														
n°17	C		▲					▲			▲						▲					▲			▲		1,11 ▲							
n°18	A	1,19	▲	▲		0,47 ▲	▲	▲			▲			▲ I																				
n°19	C	0,69	▲	▲			▲			1,25 ▲	▲	▲	▲		▲				▲			▲			0,68									puis 0,75 - 0,48 - 0,76 en un mois
n°20	B		▲	▲			▲					▲	0,69							▲		1,50 ▲		0,77										
n°21	A	1,03	▲	▲	▲	▲	▲	▲		1,43 ▲	▲	▲	▲		▲		▲					0,96												
n°22	D	0,78	▲	▲	▲			▲	2,16 ▲									▲																Cinquante jours plus tard 1,32
n°23	A	0,62	▲	▲		1,08 ▲		▲			1,80 ▲		▲		▲			▲		1,60														1,45

TABLEAU RECAPITULATIF N° II

correspondant aux malades du groupe II ayant reçu de 6 à 10 Novurit en un temps moyen de 20 jours.
Etude de la coagulabilité chez 9 malades.

Les chiffres en tête de colonne indiquent les jours ; les ▲, les injections de Novurit ; les chiffres intercalés dans les colonnes, l'indice de coagulabilité ; les lettres A, B, C, D, E, le genre de cardiopathie présenté par le malade.



LES PRINCIPAUX ASPECTS DES VARIATIONS
DE LA COAGULABILITE CHEZ LES MALADES DU GROUPE II

GROUPE III

Dans ce groupe 11 malades ont reçu de 11 à 20 injections de Novurit pendant un temps moyen de 48 jours. L'étude de la coagulation a été faite pour 8 malades.

OBSERVATION N° 29

Rue... Antoine, 52 ans.

Entre le 15-III-1952.

Hypertension artérielle : 19/14.

Insuffisance cardio-rénale.

Coronarite thrombosante ancienne.

15-III : Asystolie globale : + + + + Albumine : 1 gramme Urée : 0,60 Cytologie urinaire : 0 26-IV : Perte de 12 kilogs en 20 jours Albumine : 0,25 Urée : 0,90 Cylindres granuleux. : + Amélioration de l'insuf- fisance cardiaque : + + 31-V : Albumine : 0,30 Urée : 0,55 Cytologie : 0	Saignée : 500 cc. puis Soluphyline et Ouabaine intra- veineux pendant tout le séjour. Pénicilline 1 million : 16-III au 19-III 2 millions : 19-III au 9-IV Parénacaine 20-III au 17-IV Chlorammonic à partir du 4-V	24-III	17-III	46 %	11/12	0,90
		1-IV	1-IV	40 %	12:30/12	1,04
		3-IV	3-IV			
		7-IV	7-IV			
		13-IV	13-IV			
		23-IV	23-IV			
		28-IV	28-IV			
		2-V	2-V			
		et 12 Novurit jusqu'au 24-V				
		27-V	27-V	55 %	14/12	1,16
		4-VI	4-VI	55 %	12:30/ 9:40	1,07
		11-VI	11-VI	50 %		0,62
		20 Novurit en 60 jours	Peu de modification, mais contrôles sûrement trop espacés			

Janvier 1953 :

Ce malade qui était dans un état désespéré en mars 1952 a repris son travail.

OBSERVATION N° 30

Lal... Jean, 41 ans.

Séjour du 21-III au 26-III-1952.

Cœur pulmonaire chronique compensé par un traitement intensif.
Anoxémie.

21-III : Dyspnée et cyanose : + + + + Signes à l'E.C.G. d'insuffisance ventriculaire droite Saturation artérielle périphérique : 80 % Pas de stase périphérique Aggravation progressive de l'anoxémie Pas de signe de stase Aucune scène de thrombose pulmonaire ou périphérique Décès le 26-XI : Pas de vérification	Soluphyline et Cédilanide intra-veineux Oxygène ↓		22-III		12/9	1,33
			8-IV		13/10:30	1,23
		11-VI au 18-VIII deux par semaine				
			19-VIII	100 %	10/8	1,25
			19-XI	100 %	9:30/6	1,58
			24-XI	100 %	10/11:30	0,86
		18 Novurit en 69 jours	Pas de modification après le traitement			

OBSERVATION N° 31

Mur... Jean, 45 ans.

Séjour du 19-III au 3-IV-1952 ; du 5-V au 23-V-1952.

Grande insuffisance cardiaque (myocardite ou ictus myocardique pur).

19-III : Œdèmes : + + + + Ascite, foie : + + + Albumine : 0 Diurèse totale de 30 litres en 10 jours 5-V-52 : Nouvelle scène d'anasarque 14-V : Perte de 15 kg. en 10 jours Nettoyage des signes de stase périphérique Janvier 1953 : Va très bien		20-III	20-III	47 %	9/8	1,12
		22-III				
		24-III				
		26-III				
		28-III	29-III	49 %	9/7	1,29
			6-V	44 %	13:30/12	1,12
		6-V				
		8-V				
		10-V				
		12-V	14-V	100 %	13:30/11	1,22
		14-V				
		16-V				
		18-V				
		31-V				
		13 Novurit en 25 jours	Pas de modification			

OBSERVATION N° 32

Per... Florentin, 64 ans.

Séjour du 10-X-1951 au 7-XII-1951.

Revient le 4-X-1952.

Gros cœur arythmique chez un éthylique.

10-X-51 : Anasarque : + + + 16-XI : Perte de 15 kg. depuis l'entrée Diminution considérable de l'anasarque 7-XII : Part considérablement amélioré 4-X-52 : Même tableau qu'en octobre 1951 31-XII : Perte de 15 kg.	Cédilanide intra-veineux ↓ Théobromine et Digitaline ↓	12-X 15-X 19-X 22-X 25-X 29-X 2-XI 5-XI 9-XI 12-XI 16-XI 19-XI 23-XI 24-XI 14 Novurit en 42 jours Pas de Novurit	Pas de contrôle de coagulation <table border="1"> <tr> <td>14-X</td><td>65 %</td><td>11/5:30</td><td>2.</td></tr> <tr> <td>28-X</td><td>80 %</td><td>14/13:30</td><td>1,03</td></tr> <tr> <td>14-XI</td><td>60 %</td><td>12/11</td><td>1,09</td></tr> <tr> <td>22-XI</td><td>80 %</td><td>10/13</td><td>0,77</td></tr> <tr> <td>28-XI</td><td>60 %</td><td>10/10</td><td>1</td></tr> <tr> <td>10-XII</td><td>60 %</td><td>11/12:30</td><td>0,88</td></tr> <tr> <td>23-XII</td><td>55 %</td><td>11/7</td><td>1,55</td></tr> <tr> <td>31-XII</td><td>70 %</td><td>12/6:30</td><td>1,84</td></tr> </table> Hypercoagulabilité initiale avec hypocoagulabilité transitoire, sans traitement diurétique mercuriel	14-X	65 %	11/5:30	2.	28-X	80 %	14/13:30	1,03	14-XI	60 %	12/11	1,09	22-XI	80 %	10/13	0,77	28-XI	60 %	10/10	1	10-XII	60 %	11/12:30	0,88	23-XII	55 %	11/7	1,55	31-XII	70 %	12/6:30	1,84
14-X	65 %	11/5:30	2.																																
28-X	80 %	14/13:30	1,03																																
14-XI	60 %	12/11	1,09																																
22-XI	80 %	10/13	0,77																																
28-XI	60 %	10/10	1																																
10-XII	60 %	11/12:30	0,88																																
23-XII	55 %	11/7	1,55																																
31-XII	70 %	12/6:30	1,84																																

OBSERVATION N° 33

Mor... Louis, 48 ans.

Séjour du 21-IV au 24-VI-1952 ; du 19-VIII au 23-IX-1952.

Hypertension artérielle avec grande insuffisance cardiaque congestive.

21-IV-52 : Ascite, œdèmes, foie : +++ Dyspnée importante Poids : 54 kg. Urée : 0,30 22-IV : Diurèse de 7 litres avec Soluphyline et 4 cc. Cédilanide Réduction du volume plas- matique de un litre 5-6 : Disparition des signes de stase Poids : 51 kg. Foie : + Urée : 0,70 24-VI : Stase = 0 Albumine : traces Urée normale 20-VIII : Revient avec insuffisance cardiaque modérée Albumine : 0,20	Soluphyline et Cédilanide intra- veineux	23-IV 25-IV 28-IV 30-IV 2-V 4-V 6-V 10-V 12-V 15-V 17-V 19-V 25-V 30-V 3-VI 22-VIII 24-VIII 26-VIII	23-IV	48 %	30/9:30	1,31
			6-V	50 %	13:30/15	0,90
			27-V	80 %	14	0,93
			9-VI	80 %	9/13:30	0,66
			20-VIII	60 %	13/16	0,81
			28-VIII	47 %	11/14	0,79
			12-IX	60 %	9:30/9:30	1
			22-IX	60 %	9/17:30	0,52
			23-IX	60 %	11/13:30	0,81
			Hypercoagulabilité initiale puis hypocoagulabilité			
			18 Novurit en 47 jours			

OBSERVATION N° 34

Lasp..., 64 ans.

Péricardite constrictive tuberculeuse.

Entre le 28-VIII-1952. Anasarque depuis mai.

Depui juin : Digitaline, Streptomycine et Rimifon.

28-VIII : Anasarque Foie : 4 travers de doigt 6-IX : Traitement : Digicoryl (XX gouttes) Bévitine Rimifon : 250 mg. par jour (arrêt le 10-IX) Sort le 15-X : Anasarque irréductible simplement atténué Baisse de l'état général Anorexie (régime sans sel et Novurit : élimination saline) Revient le 28-X : Anasarque identique Meilleur état général après reprise du sel Le lendemain de la ponc- tion, baisse de l'état général. Rentre chez lui	Cédilanide intra- veineux N° 5 pro die du 29-VIII au 31-VIII Régime sans sel Cédilanide Théobromine 1,50 ponction d'ascite 2 Novurit	29-VIII 31-VIII 3-IX 5-IX 7-IX 9-IX 11-IX 13-IX 15-IX 17-IX 19-IX 21-IX 23-IX 25-IX 27-IX 30-IX 3-X 6-X	28-VIII 3-IX 10-IX 16-IX 25-IX 7-X 9-X 31-X	60 % 42 % 44 % 48 % 70 % 43 % 42 % 55 %	11/7 8:30/ 6:30 11/5 8/9:30 10/10 9:30/15 10/12 9/9	1,57 1,30 2,20 0,84 1 0,63 0,83 1
	18 Novurit en 40 jours					
Hypercoagulabilité initiale puis hypocoagulabilité en cours de traitement						

OBSERVATION N° 35

Egg... René, 48 ans.

Séjours du :

20-III-1950 au 29-III-1950.

1^{er}-XII-1950 au 21-XII-1950.

10-II-1952 au 29-V-1952.

16-VII-1952. Décès le 16-IX-1952.

Endocardite mitro-aortique. Fibrillation auriculaire.

Diabète modéré. 10 unités d'insuline.

Hypertension artérielle et albuminurie permanente.

OBSERVATION N° 37

Br... Pierre, 71 ans.

Gros cœur sénile avec arythmie complète.

Le 20-VIII-1952 : grande asystolie.

Traitement :

Novurit : 15 en 3 mois.

Cédilanide per os.

Le 25-XI-1952 : Transformé.

OBSERVATION N° 38

Lam...

Gros cœur vasculaire avec arythmie complète.

Asystolie.

Traitement :

Novurit : 12 en 27 jours.

Perte de 7 kg 500. Excellent résultat.

OBSERVATION N° 39

Verch...

Péricardite liquidienne d'étiologie imprécise chez un éthylique en arythmie complète avec grand anasarque.

Traitement :

Novurit : 18 en 40 jours.

Perte de 20 kilogs. Excellent résultat.

Conclusion.

Dans ce troisième groupe il y a 8 résultats sur 11 extrêmement favorables. Dans 3 cas seulement l'efficacité du traitement n'a été que temporaire, médiocre ou nulle, mais rien ne permet de penser que le traitement ait été pour quelque chose dans le décès de ces malades, survenu après diverses alternatives étalées sur 6 à 12 mois.

En effet, l'observation n° 36 concerne un endocarditique rhumatismal qui retombait en grande asystolie dès qu'il sortait

du service. Dans l'observation n° 34, il s'agit d'une péricardite constrictive chez un homme de 64 ans, et dans l'observation n° 30, d'un cœur pulmonaire chronique, dont l'état d'anoxie s'aggravait à chacun de ses nouveaux séjours.

Aucune vérification anatomique dans ce groupe.

La coagulabilité, étudiée sur 8 malades sur 11, n'a montré une hypercoagulabilité modérée ou inconstante que dans 3 cas. Elle fut particulièrement élevée chez le sujet atteint de péricardite symphysaire, mais elle l'était déjà avant le traitement mercuriel, et son accentuation a paru correspondre à la période pendant laquelle il fut ajouté du Rimifon per os. Dans le cas de cœur pulmonaire chronique (Obs. n° 30), la coagulabilité s'était légèrement élevée après 18 Novurit, mais sans atteindre les chiffres observés deux mois avant la mort, alors que le Novurit était arrêté depuis plus de trente jours.

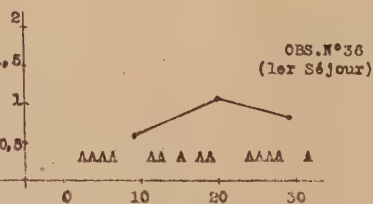
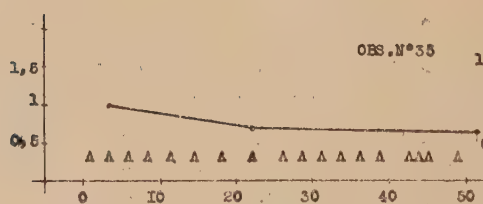
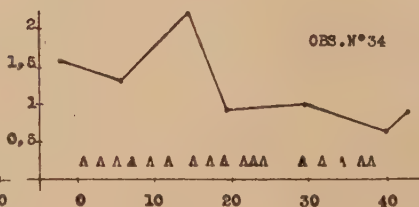
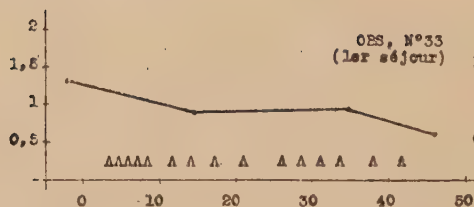
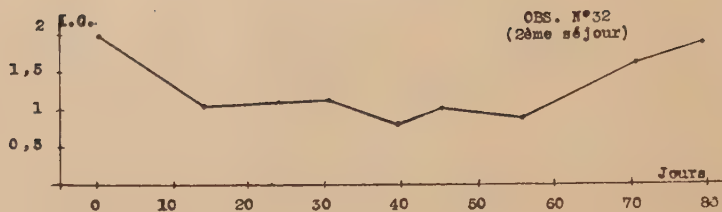
Ces constatations sont résumées dans le tableau n° III, et les plus démonstratives, objectivées par les courbes suivantes :

			10	20	30	40	50	60	
OBS.									
n°29 C	0,90	▲	▲	▲	▲	▲	▲	1,16	1,07 0,42
n°30 E	1,23 1,23	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	1,25 1,58 0,46
n°31 A	1,12	▲	▲	▲	▲	1,12	1,22		
n°32 A		▲	▲	▲	▲	▲	▲	2	1,03 1,09 0,77 1 0,68 1,55 1,64
n°33 C	1,51	▲	▲	▲	0,83	▲	0,56	0,61	0,79 0,61
n°34 D	1,57	1,50 2,20	▲	▲	▲	0,63	0,83		
n°35 B		▲	▲	▲	▲	▲	▲	0,68	
n°36 B		0,55	▲	1,15	0,78	▲	▲	1,09	▲

TABLEAU RECAPITULATIF N° III

correspondant aux malades du groupe III ayant reçu de 11 à 20 injections de Novurit pendant un temps moyen de 48 jours. Etude de la coagulabilité chez 8 malades.

Les chiffres en tête de colonne indiquent les jours ; les ▲, les injections de Novurit ; les chiffres intercalés dans les colonnes, l'indice de coagulabilité ; les lettres A, B, C, D, E, le genre de cardiopathie présenté par le malade.



LES PRINCIPAUX ASPECTS DES VARIATIONS
DE LA COAGULABILITE CHEZ LES MALADES DU GROUPE III

GROUPE IV

Dans ce groupe 9 malades ont reçu 21 à 36 injections de Novurit en un temps moyen de 80 jours. Les épreuves de laboratoire furent pratiquées dans tous les cas.

OBSERVATION N° 40

Som... Clément, 50 ans.

Séjour du 21-IV- au 26-VII-1952.

Endocardite mitro-aortique avec insuffisance cardiaque.

21-IV-52 : Foie : + + + + Œdèmes : + + + + Turgescence veineuse : + + + Épanchements pleuraux Cardiomégalie : + + + à + + + + Infarctus pulmonaire ré- cent à gauche avec épanchement pleural hémorragique et image radiologique Urée : 0,35 Albumine : 0 26-V : Perte de 4 kg. 500 Disparition des œdèmes, des épanchements pleu- raux et de l'image pul- monaire Persistance du gros foie 13-VI : Albumine : 0,50 Urée : 0,35 11-VII : Réapparition d'un épan- chement pleural droit (Novurit arrêté depuis le 26-VI) Disparition de l'albumine 26-VII : Départ Foie stationnaire Arythmie : taux modéré	Soluphyline et Cédilanide intra- veineux	21-IV				
		25-IV				
		28-IV				
		30-IV				
		2-V				
		4-V	6-V	40 %	13:30/ 19:30	0,69
		6-V				
		8-V				
		10-V				
		12-V				
		14-V				
		17-V	19-V	50 %	9:30/10	0,95
		21-V				
		24-V				
		26-V	29-V	50 %	13/15	0,86
		31-V				
		3-VI	4-VI	50 %	12:30/11	1,13
		6-VI				
		9-VI	11-VI	47 %	7:30/9	0,83
		12-VI				
		16-VI				
		19-VI	20-VI	55 %	11/9	1,22
		23-VI				
		26-VI	27-VI	46 %	6/6:30	0,92
		29-VI				
			3-VII	46 %	8:30/	1,04
			9-VII	42 %	8:10 11/10:30	1,05
		19-VII	21-VII	60 %	14:30/15	0,96
		23-VII	26-VII	45 %	10/9	1,11
			Pratiquement pas de modification			
		27 Novurit en 64 jours				

OBSERVATION N° 41

Gail... Jean, 53 ans.

Séjour du 19-V-1952 au 21-VIII-1952 et du 3-X-1952 au 15-X-1952.
Péricardite symphysaire d'installation précoce (janvier 1952).

19-V : Anasarque avec foie : ++++ Œdème des membres in- férieurs prédominant du côté droit	Streptomycine 2 grammes	27-V 29-V 2-VI 6-VI 10-VI 16-VI 19-VI				
	Rimifon					
Résultat médiocre sur l'anasarque	Cédilanide per os	21-VI 23-VI 25-VI	20-VI 27-VI	60 % 80 %	11/10 6/7: 30	1,10 0,80
		26-VI 29-VI 1-VII	3-VII	50 %	8: 30 / 10: 20	0,80
		3-VII 5-VII 7-VII 9-VII 13-VII 15-VII 17-VII				
		21-VII	21-VII	17 %	14: 30/14	1,03
	19-VII Pendione	22-VII 23-VII	22-VII 23-VII	9 % 5 %	4/13: 30 7/15	0,29 0,46
		23-VII	24-VII 25-VII 26-VII	9 % 15 % 12 %	14/29 15/25 10/12: 30	0,48 0,60 0,80
		26-VII	29-VII	14 %	18: 30 / 17: 30	1,05
		30-VII	1-VIII	21 %	12: 30/18	0,68
		2-VIII	4-VIII	33 %	11/17	0,57
		5-VIII	6-VIII 8-VIII	18 % 13 %	12/24 10/20	0,50 0,50
21-VIII : Sort à sa demande Très mauvais état général Anorexie et asthénie Mêmes œdèmes et gros foie Même épanchement pleural récidivant		9-VIII	11-VIII 12-VIII	5 % 5 %	12/16: 30 6: 30/ 14: 30	0,73 0,44
		12-VIII	14-VIII	5 %	7: 30/ 15: 30	0,51
	19-VIII arrêt du Pendione	14-VIII 17-VIII	18-VIII	22 %	12: 30/13	0,96
		19-VIII	20-VIII 7-X	47 % 55 %	13/15 9: 30/ 8: 30	0,86 1,11
		7-X 10-X 12-X	14-X	45 %	11/15	0,73
		14-X	9-XII 22-XII	60 % 65 %	13/16 11/11	0,81 1
Intervention le 21-X						
		31 Novurit en 75 jours	Pas d'hypercoagulabilité même en dehors du traitement anticoagulant			

OBSERVATION N° 42

Sid... René, 25 ans.

Nombreux séjours depuis 1948 avec digitaline à fortes doses et quelques Novurit.

Revient du 26-I au 22-III-1952.

Puis le 15-IV. Décès le 20-IV-1952.

Endocardite mitro-aortique avec asystolie +++++. Insuffisance tricuspидienne fonctionnelle +++++, évoluant depuis 1948.

Ligature de la veine cave inférieure en novembre 1950.

26-I : Anasarque : + + + + Albumine : + Départ 22-III : Disparition des œdèmes et de l'hépatomégalie Revient le 15-IV : Reprise de l'anasarque et mort le 20-IV : pas de thrombose	Cédilanide et Soluphyline intra- veineux ↓	26-I				
		1-II				
		3-II				
		5-II				
		8-II				
		12-II	11-II	40 %	13: 30/22	0,61
		13-II				
		15-II				
		18-II				
		21-II	19-II	27 %	7: 30/ 17: 30	0,43
23-II	22-II	39 %	13: 30/15	0,90		
	25-II	40 %	12/14	0,85		
	12 Novurit ensuite jusqu'au 19-III					
		19-III		9/9	1	
		23 Novurit en 52 jours	Hypocoagulabilité permanente			

OBSERVATION N° 43

Barb. Paul, 46 ans.

Séjours du 24-XII-1951 au 10-II-1952 et du 12-VI au 17-VI-1952 (décès).

Tachycardie auriculaire au long cours avec conduction auriculo-ventriculaire à 2/1.

Insuffisance cardiaque irréductible.

24-XII : Dyspnée : +++ Foie : ++ Galop 10-II : Départ Aucun signe fonctionnel Disparition de la stase 27-V : Réapparition gros foie pulsatile : +++ Tachycardie avec conduction 2/1 Même état que le 24-XII Azotémie, albuminurie Décès : 17-VI Aucune thrombose intra-cardiaque Pas d'infarctus pulmonaire	Digitaline ou Cédilanide intra-veineux et Quinicardine ↓	13 Novurit				
		du 5-I				
		au 5-II				
		puis				
		12 Novurit				
		en deux mois	14-VI	32 %	10/9:30	1,05
		25 Novurit en 100 jours				

OBSERVATION N° 44

Ter... René, 24 ans.

Séjours du :

14-VI-1952 au 11-VII-1952.

19-VIII-1952 au 18-X-1952 (passe en chirurgie).

2-XII-1952 au 23-XII-1952.

Symphyse péricardique d'installation précoce.

14-VI : Anasarque. N'a reçu que streptomycine, Rimifon et Digitaline 5-VII : Diminution considérable de l'anasarque Seul persiste le gros foie 12-VII : Départ : A eu 10 Novurit, 2 par semaine 19-VIII : 2 ^e séjour : Constitution d'un syndrome de compression cave supérieure Même foie Pas d'œdème des membres inférieurs 7-X : Très nette amélioration Etat optimum pour l'intervention Intervention le 13-XI : Novurit pré et post-opératoire Revient le 1-XII Départ le 23-XII Forte hypercoagulabilité	Streptomycine 2 grammes et Cédilanide intra-veineux ↓ Cédilanide intra-veineux et Chlorammoniac En plus : Rimifon du 10-XII au 23-XII	15-VI 17-VI 19-VI 21-VI 23-VI 26-VI (1 1/4) 28-VI (id.) 1-VII (1 1/2) 4-VII (1 1/4) 7-VII 22-VIII 25-VIII 27-VIII 11-IX 16-IX 18-IX 21-IX 24-IX 28-IX 1-X 4-X 7-X 9-X 12-X 14-X 16-X 2-XII 4-XII 7-XII 10-XII 13-XII 16-XII 19-XII	17-VI 21-VI 28-VI 3-VII 5-VII 11-VII 12-VII 19-VIII 30-VIII 3-IX 11-IX 18-IX 30-IX 9-X 13-XII	43 % 40 % 42 % 42 % 45 % 44 % 44 % 51 % 50 % 50 % 47 % 42 % 46 % 46 % 19 %	9:30/4 7:30/6 8:30/6 8:30/7:30 10/14 8:30/5:30 11:30/9:15 10/11 13/13 8:30/7:30 9:30/11:30 8/7:30 9/6:30 10/9 13/12	2,37 1,25 1,41 1,13 0,71 1,54 1,18 0,90 1 1,13 0,82 1,06 1,38 1,11 1,08
		36 Novurit en 4 mois	Forte hypercoagulabilité initiale, puis hypo-coagulabilité			

Conclusions.

Dans ce quatrième groupe, l'efficacité du traitement fut très satisfaisante chez 7 malades et aucune thrombose ne fut observée.

L'observation n° 43 concerne un malade venu mourir dans le service après arrêt du traitement, et la vérification anatomique ne montra pas de thrombose intracardiaque ou dans les artères pulmonaires.

Un autre malade (Obs. n° 42), avec cardiopathie valvulaire rhumatismale grave, survivait depuis 4 ans, grâce à des cures répétées de digitaline et de diurétiques mercuriels ; une ligature de la veine cave inférieure avait été pratiquée en 1950 ; malgré une amélioration très importante en février-mars 1952, il mourut le 20 avril, mais la vérification anatomique fut également négative, même à l'endroit de la ligature cave.

Chez 2 malades : cœur pulmonaire chronique (Obs. n° 46) et péricardite symphysaire (Obs. n° 41), l'action du traitement n'a été que passagère et dans l'ensemble médiocre. Là encore, nous n'avons pas trouvé de thrombose à l'autopsie du premier cas ; en ce qui concerne le malade atteint de péricardite symphysaire, après un repos de deux mois au lit, des ponctions de plèvre et d'ascite répétées, et un traitement important avec Streptomycine et Rimifon à fortes doses, nous avons nettement constaté une phlébite discrète au niveau de la jambe droite, et avons institué un traitement anticoagulant : parti mourant du service le 21-VIII, il revient transformé au point de vue général et sans phlébite le 3-X, après avoir repris une alimentation salée, tout en entretenant des injections bi-hebdomadaires de Novurit, *sans anticoagulant*. Il put finalement être opéré, et va très bien.

Les épreuves de coagulabilité montrent qu'un malade seulement, porteur d'un gros cœur primitif juvénile : observation n° 48 (nous excluons celui de l'observation n° 43), a fait preuve d'une nette et durable hypercoagulabilité à partir du début du traitement, lequel fut d'ailleurs remarquablement efficace sur le syndrome de stase périphérique. Régulièrement suivi depuis de nombreux mois, ce malade a pu reprendre une petite activité et n'a présenté aucune complication. Les 7 autres

malades n'ont pas présenté de modification sanguine notable, il y eut même une hypocoagulabilité (Obs. n° 44). Atteint de symphyse péricardique constrictive et n'ayant jamais reçu de diurétique mercuriel, ce malade présentait à l'entrée une hypercoagulabilité nette avec indice à 2,37, laquelle persista quelques jours, puis, fit place à une franche hypocoagulabilité, alors qu'un traitement associant le Novurit et une cure de soif, triomphait d'un anasarque que nous jugions irréductible. Après un retour chez lui de quelques semaines, pendant lesquelles le traitement fut relâché, ce malade revint avec un syndrome de compression de la veine cave supérieure ; il fut tiré de cette situation dangereuse par la reprise du traitement mercuriel, et put être opéré dans de bonnes conditions, recevant encore dans les suites opératoires de nombreux Novurit, sans effet défavorable, au contraire.

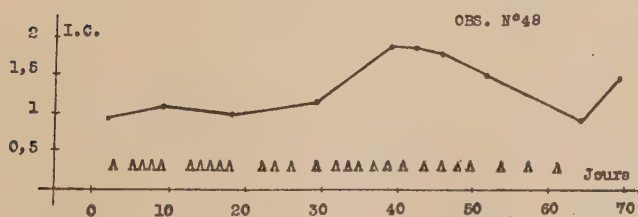
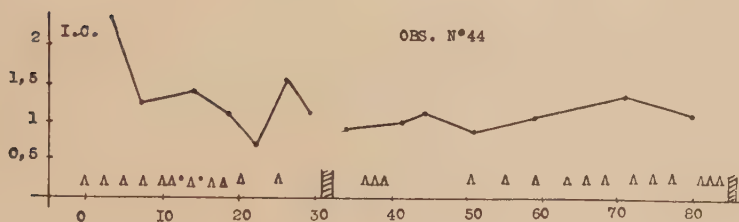
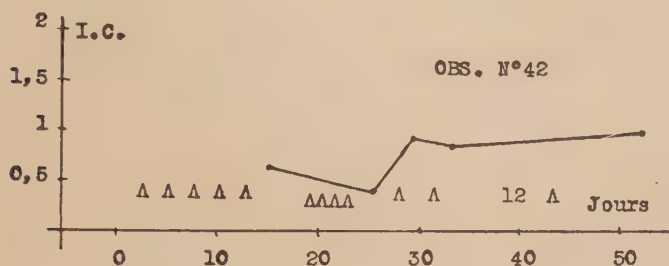
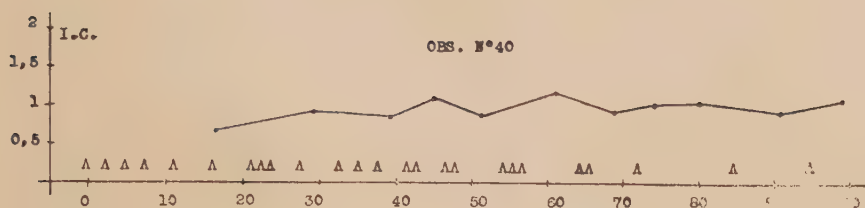
Ces constatations sont résumées dans le tableau n° IV, et les plus démonstratives, objectivées par les courbes suivantes :

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
n°40	▲ ▲ ▲ ▲	0,69 ▲ ▲ ▲ ▲	0,65 ▲ ▲ ▲ ▲	0,66 ▲ ▲ ▲ ▲	0,63 ▲ ▲ ▲ ▲	0,62 ▲ ▲ ▲ ▲	0,64 ▲ ▲ ▲ ▲	1,05 ▲ ▲ ▲ ▲	0,96 ▲ ▲ ▲ ▲	1,11 ▲ ▲ ▲ ▲
n°41	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	0,20 ▲ ▲ ▲ ▲	0,50 ▲ ▲ ▲ ▲	1,03 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,11 ▲ ▲ ▲ ▲	0,81 ▲ ▲ ▲ ▲
n°42	▲ ▲ ▲ ▲	0,61 ▲ ▲ ▲ ▲	0,43 0,90 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1 ▲ ▲ ▲ ▲
n°43	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,05 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲
n°44	2,37 1,25 ▲ ▲ ▲ ▲	1,41 1,13 0,71 1,54 1,18 ▲ ▲ ▲ ▲	0,90 ▲ ▲ ▲ ▲	1 1,13 0,82 1,06 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,38 1,11 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	0,94 ▲ ▲ ▲ ▲	1,08 ▲ ▲ ▲ ▲
n°45	1,58 ▲ ▲ ▲ ▲	1,64 ▲ ▲ ▲ ▲	0,50 ▲ ▲ ▲ ▲	1,03 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,71 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,20 ▲ ▲ ▲ ▲
n°46	1,66 ▲ ▲ ▲ ▲	2,11 1,37 0,50 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,47 ▲ ▲ ▲ ▲	1,70 1,05 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	0,90 0,90 1,14 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲
n°47	▲ ▲ ▲ ▲	1,42 0,50 0,71 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	1,30 ▲ ▲ ▲ ▲
n°48	0,96 1,10 ▲ ▲ ▲ ▲	1 ▲ ▲ ▲ ▲	1,20 ▲ ▲ ▲ ▲	1,56 1,91 1,81 1,53 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	0,95 1,50 ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲

TABLEAU RECAPITULATIF N° IV

correspondant aux malades du groupe IV ayant reçu de 21 à 36 injections de Novurit en un temps moyen de 80 jours. Etude de la coagulabilité dans tous les cas.

Les chiffres en tête de colonne indiquent les jours ; les ▲, les injections de Novurit ; les chiffres intercalés dans les colonnes, l'indice de coagulabilité ; les lettres A, B, C, D, E, le genre de cardiopathie présenté par le malade.



LES PRINCIPAUX ASPECTS DES VARIATIONS
DE LA COAGULABILITE CHEZ LES MALADES DU GROUPE IV

2^e séjour : 13-XI-52 : Pas de traitement depuis 2 mois 1/2 Foie : +++ Ascite : + Amélioration très importante Pratiquement 140 Novur it en 500 jours, c'est-à-di re, 2 Novurit par semaine pendant 16 mois, avec céd ilanide intra-veineux ou en gouttes, en cures conti nues ou très rapprochées.			13-XI	50 %	11/17	0,70
			24-XI	60 %	10/6	0,62
		25-XI				
		27-XI				
			29-XI	45 %	13/15	0,86
		30-XI				
		4-XII				
		10-XII	13-XII	70 %	13/10	1,30
		14-XII	31-XII	46 %	12/12	1

Conclusions.

Nous n'ajouterons rien en ce qui concerne le premier ma-
lade ; mais il convient d'insister sur la longueur du traitement
institué chez le deuxième, sans qu'apparaissent à aucun mo-
ment des réactions défavorables. Les épreuves de laboratoire
faites de loin en loin, en « coups de sonde », ont révélé une
hypocoagulabilité permanente et parfois très nette.

L'INDICE DE COAGULABILITE AVANT LE DEBUT DE TRAITEMENT

La détermination de l'indice de coagulabilité avant le début du traitement a été pratiquée chez 26 malades. Voici par ordre croissant (*), et dans chacune des 5 catégories de malades, quels furent les chiffres obtenus :

GROS CŒUR DÉFAILLANT :

<i>N° de l'observation</i>	<i>Prothrombine</i>	<i>I.C.</i>
23.....	35	0,80
10.....	45	0,86
48.....	52	0,96
21.....	70	1,03
31.....	47	1,12
11.....	43	1,17
18.....	100	1,19
5.....	90	1,31
6.....	42	1,50
32.....	65	2

CARDIOPATHIE VALVULAIRE :

7.....	47	1,15
12.....	55	1,26
45.....	70	1,58
15.....	100	1,80
	70	1,33
	63	1

CARDIOPATHIE HYPERTENSIVE :

3.....	41	0,84
19.....	55	0,89
13.....	80	0,90
	55	0,60
29.....	46	0,91
8.....	50	0,92
33.....	48	1,31

(*) L'étude de la coagulabilité fut pratiquée plusieurs fois avant le début du traitement chez certains malades ; dans cette estimation nous ne tiendrons compte que du premier examen.

PÉRICARDITES :

9.....	36	0,54
22.....	42	0,78
34.....	60	1,57

CŒUR PULMONAIRE CHRONIQUE :

30.....		1,30
		1,23
46.....	90	1,66
16.....	80	1,73
	100	2,20
	55	1,83

Si l'on admet qu'il y a hypocoagulabilité en dessous de 0,85, et hypercoagulabilité au-dessus de 1,15, nous constatons, en excluant les cœurs pulmonaires chroniques qui présentent tous une hypercoagulabilité,

hypocoagulabilité : 4 malades sur 23,

hypercoagulabilité : 10 malades sur 23,

et, toujours en excluant les cœurs pulmonaires, une hypercoagulabilité initiale prépondérante dans les gros cœurs défaillants puis dans les cardiopathies valvulaires.

**LES VARIATIONS DE LA COAGULABILITE
DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
SANS UTILISATION DE DIURETIQUES MERCURIELS**

I. — Pendant que se poursuivait cette étude, plusieurs malades sont entrés dans le service avec une hypercoagulabilité très importante, et l'on a pu avoir la preuve qu'ils n'avaient reçu aucune injection de diurétique mercuriel antérieurement. Plusieurs sont morts quelques heures après l'hospitalisation, et la vérification pratiquée dans plusieurs cas, montra, comme dans le cas ci-dessous : une thrombose intra-cardiaque, ou dans la circulation pulmonaire.

Sand... Edmond, 51 ans :

Suivi depuis avril 1949 pour gros cœur arythmique. Revient le 20-X-52 en grande asystolie. N'a jamais reçu de diurétique mercuriel.

Le 22-X :

Prothrombine	48 %
Test de tolérance à l'héparine	12/6
Indice de coagulabilité	2

On lui fait ensuite une saignée, puis une ponction pleurale, et une injection intra-veineuse de Novurit. Décès quelques heures plus tard.

Vérification :

Bicuspidie aortique congénitale.
Thrombose intra-ventriculaire droite, organisée, ancienne.
Infarctus pulmonaire du lobe inférieur droit.

Si ce malade était mort quelques jours plus tard, on aurait pu incriminer à tort le rôle de la thérapeutique dans la production de ces thromboses.

II. — Il ne faut cependant pas négliger le rôle des autres éléments thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque; le seul fait de mettre un malade au repos au lit, au régime sans sel, aux digitaliques avec diurétiques simples, suffit probablement à perturber, ne serait-ce que d'une manière transitoire, le mécanisme de la coagulation ; nous n'en voulons pour preuve que l'observation suivante :

Per... Aquilano, 56 ans.

Séjour en septembre et octobre 1951, puis de novembre à janvier 1952.

Silicose et endocardite mitro-aortique, avec insuffisance cardiaque.

Aucun traitement mercuriel mais Digitaline, Théobromine et Soluphyline.

A l'entrée :

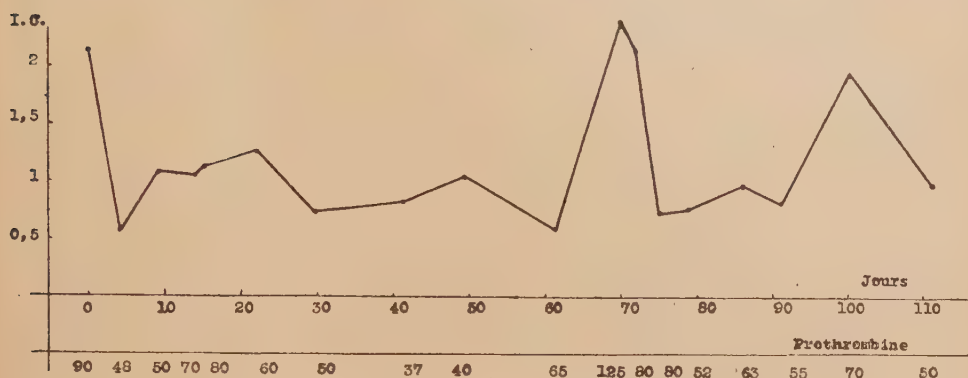
Cardiomégalie : +++
Foie : ++
Œdèmes : ++
Stase pulmonaire : +++
Albuminurie : +++
Oligurie.

Après 17 jours :

Amélioration importante
Œdèmes : 0
Foie : ±.

Ensuite : état stationnaire.

Les résultats de laboratoire observés du 9-IX au 31-XII-52 sont objectivés par la courbe suivante. Ils permettent comme ceux des observations n^{os} 10 et 32, de constater les fluctuations très importantes de la coagulabilité sanguine au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque, alors que les diurétiques mercuriels ne sont



Exemple des variations de la coagulabilité sanguine dans un cas d'insuffisance cardiaque traité sans diurétiques mercuriels

pas utilisés. Cela tendrait à prouver que, le seul fait d'évacuer par un moyen ou par un autre les œdèmes ou les épanchements séreux d'un insuffisant cardiaque, peut modifier la coagulabilité sanguine, et qu'il ne faut pas incriminer systématiquement l'un des éléments de la thérapeutique plutôt qu'un autre.

III. — Enfin, même lorsqu'on emploie des diurétiques mercuriels, les modifications suivies d'un jour à l'autre sont bien souvent déconcertantes, et rendent difficile l'énoncé de conclusions formelles. Certaines de nos courbes illustrent nettement ce fait, et nous citerons pour terminer, un exemple récemment recueilli dans le service du Professeur R. FROMENT :

Vinc... Eugène. Insuffisance cardiaque congestive.

Date	Prothrombine	I.C.
26-III-53	38 %	0,59
27-III : deux Cédilanide intra-veineux ensuite	40 %	1,43
28-III : deux Cédilanide intra-veineux ensuite un Cédilanide	37 %	0,80

29-III : un Cédilanide

30-III : un Cédilanide
un Novurit

31-III	55 %	1,70
un Cédilanide		

1-IV : un Cédilanide

2-IV	60 %	1,50
un Novurit		

4-IV	60 %	0,96
----------------	------	------

CONCLUSIONS

Le travail réalisé dans le Service du Professeur FROMENT par le Docteur CAHEN et Mlle ITHIER, dont nous venons de rapporter en détail les méthodes et les résultats, paraît autoriser les commentaires suivants.

L'étude d'un groupe de 50 malades en grande insuffisance cardiaque traités par l'association digitale-diurétiques mercuriels et suivis d'un double point de vue clinique et humoral, n'a pas permis de confirmer l'existence d'un réel danger de thrombose lié à la médication diurétique mercurielle, malgré l'usage très large de celle-ci (753 injections en 2.545 jours de traitement, soit en moyenne 50 jours d'observation par malade avec une injection diurétique mercurielle un jour sur trois).

I. — Sous l'angle *clinique* (et parfois anatomo-clinique) *il n'a pas été relevé de thromboses en proportions tant soit peu anormales*, alors que ces malades furent soumis à une surveillance toute particulière à cet égard. Un seul d'entre eux fit, en cours de traitement mercuriel (vers le quarante-cinquième jour), une phlébite du mollet, aussitôt traitée par le dicoumarol ; mais, chose piquante, ce malade parti en mauvais état du service continua chez lui les injections de Novurit sans médication anticoagulante, et revint quelques semaines plus tard sans trouble veineux, pour être opéré de sa symphyse péricardique. Sur les neuf malades qui moururent, on n'a pas eu l'impression que l'évolution fatale ait été due à une complication thrombo-embolique, mais uniquement à l'insuffisance cardiaque irréductible, dont on avait pu suivre les phases multiples. Parmi les cinq cas autopsiés, un seul présentait un infarctus pulmonaire tandis que les quatre autres n'avaient pas de signes apparents de thrombose vasculaire ou intracardiaque, même à l'endroit d'une ligature de la veine cave inférieure faite chez l'un d'entre eux. Quant aux quarante autres malades, ils s'améliorèrent plus ou moins franchement pendant la période d'observation : soit très rapidement, ne nécessitant qu'un petit

nombre d'injections de Novurit, soit lentement comme ce fut le cas, entre autres, d'une péricardite tuberculeuse symphy-saire précoce qui reçut 140 injections en 16 mois sans aucun dommage apparent, ayant pu attendre grâce à cette médication, le moment favorable pour l'intervention curatrice.

II. — Sous l'angle *humoral*, l'étude du *taux de prothrombine* par la méthode de Quick et celle de l'épreuve de *tolérance à l'héparine in vitro* selon la technique codifiée en France par J.-P. SOULIER et Mlle LE BOLLOCH, n'ont également pas permis de trouver une modification constante ou durable dans le sens d'une hypercoagulabilité sanguine. 14 malades parmi les 39 sujets suivis à ce point de vue, présentèrent bien une nette hypercoagulabilité : mais celle-ci ne fut durable, voire progressive, que 6 fois, sans que jamais le traitement ait été arrêté pour ce motif. Parmi ces derniers cas, il y eut une évolution mortelle, sans thrombose décelée anatomiquement ; par contre, 5 cas eurent une évolution tout à fait normale. En outre, il n'a pu être mis en évidence *aucun parallélisme entre le nombre des cas d'hypercoagulabilité et celui des injections mercurielles pratiquées*. On doit signaler enfin, qu'avant tout traitement, pour 23 malades étudiés, 4 seulement présentaient une hypo-coagulabilité et 10 une hypercoagulabilité plus ou moins nette.

III. — Ainsi, bien qu'il ne soit pas douteux qu'on puisse constater dès les premiers jours du traitement une hypercoagulabilité transitoire ou durable chez des malades en insuffisance cardiaque, immobilisés au lit, mis au régime sans sel, recevant des digitaliques et des diurétiques mercuriels, il ne semble pas qu'il y ait là un réel danger de complications thrombo-emboliques particulièrement lié à l'association des diurétiques mercuriels. L'expérience que le Professeur FROMENT et ses collaborateurs ont acquise en cette matière, ne leur permet pas de penser qu'il y ait lieu de freiner l'emploi des diurétiques mercuriels dans la crainte d'accidents thrombo-emboliques par hypercoagulabilité réactionnelle, accidents dont ils n'ont pas eu d'exemple probant.

IV. — Dans ces conditions, il ne semble pas qu'il y ait lieu d'associer systématiquement la médication anti-coagulante à tout traitement comportant des diurétiques mercuriels. Ces considérations ne sauraient, pour autant, réduire l'intérêt de

l'étude des troubles de la coagulation sanguine au cours de l'insuffisance cardiaque, étude sur laquelle MM. LENÈGRE et BEAUMONT ont eu le mérite d'insister, et qui permet certainement, lorsque les conditions s'y prêtent, de réduire le pourcentage des complications d'ordre thrombo-embolique chez les malades en insuffisance cardiaque.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
FROMENT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Mars 1953

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAHEN P., Mlle ITHIER S. et FROMENT R. — Les Diurétiques mercuriels créent-ils un réel danger de thrombose chez les malades en insuffisance cardiaque ? » *Soc. Franç. de Cardiologie*, 18-I-53. A paraître : *Arch. Mal. Cœur*, 1953.
2. RAY C.-T. and BURCH G.E. — The Mercurial Diuretics. *Am. Jour. of the Medical Sciences*, 217, 96, 110, January 1949.
3. GOODMAN L. and GILMAN A. — The Pharmacological Basis of therapeutics, p. 639, New-York, Mc Millan, 1941.
4. JENDRASSIK E. — Das Calomel als Diureticum. *Deut. Arch. f. Klin. Med. Leipz.*, 38, 449, 1885.
5. PIOT C. et LEBARS M. — La Pratique des Diurétiques mercuriels. *Sem. des Hôp.*, 30 janvier 1953.
6. RAY C.-T. and BURCH G.-E. — Clinical aspects of mercurial Diuretics. *Circulation*, 3, 926, 1951.
7. BATTERMAN R.-C. — Clinical use Mercurial Diuretics for the treatment of congestive heart failure. *Ann. West. Med. et Surg.*, 4, 13, 1950.
8. DIMITROFF S.-P., THORNER M.-C., GRIFFITH G.C. — The replacement of parenteral administration by a new oral preparation in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*, March 1953, vol. VII, n° 3.
9. BLUMGART H.-L., GILLIGAN D.-R., LEVY R.-C., BROWN M.-G. and VOLK M.-C. — *Arch. Int. Med.*, 54, 40, 1934.
10. CRAWFORD J.-H. and MC. INTOSH J.-F. — *J. Clin. Invest.*, 1, 333, 1925.
11. EVANS W.-A. Jr. — The effect of Changes in Salt and Water Metabolism Upon Salyrgan Diuresis. *Medical Papers dedicated to H.A. Christian*, p. 204, Baltimore Waverly Press, 1936.
12. KEITH N.-M. — *J. Al. Med. Assn.*, 107, 2.047, 1936.
13. KEITH N.-M., BARRIER C.-W. and WHELAN M. — *J. Am. Med. Assn.*, 85, 799, 1925.
14. NEWMAN E.-V. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 81, 430, 1946.
15. ROBY C.-C. and PFEIFFER C. — *Am. J. Physiol.*, 135, 591, 1942.
16. SAXL P. and HEILIG R. — *Uder Die Novasuroidiurese, zeit f. d. ges. exp. Med.*, 38, 94, 1923.
17. STEUER L.-G. and WOLPAW S.-E. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 21, 298, 1935.

18. BURMEISTER W.-H. and MC NALLY W.-D. — *J. Med. Res.*, 36, 87, 1917.
19. KILMER J.-A. — Chemotherapy with special reference to treatment of Syphilis, Philadelphia, W.-B. Saunders, 1926.
20. BATTERMAN R.-C., DEGRAFF A.-C. and MC CORMACK J.-E. — *J. Am. Med. Assn.*, 114, 1,243, 1944.
21. BATTERMAN R.-C., DE GRAFF A.-C. and ROSE O.-A. — *Am. Heart J.*, 21, 98, 1941.
22. BATTERMAN R.-C., DEGRAFF A.-C. and SCHORR H.-M. — *Am. Heart J.*, 31, 431, 1946.
23. BORG J.-F. — *Am. Heart J.*, 24, 397, 1942.
24. BRIGHTMAN I.-J. and BATTERMAN R.-C. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 25, 1,038, 1940.
25. BRIGHTMAN I.-J. and LEHMAN R.-A. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 25, 26, 1939.
26. CAUGHEY J.-L. Jr. — *J. Am. Med. Assn.*, 110, 1,745, 1938.
27. DENNIG H., DILL D.-B. and TALBOT J.-H. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol.*, 144, 297, 1929.
28. FLEXNER J. — *Ann. Int. Med.*, 11, 1,962, 1938.
29. PARKINSON J. and THOMSON W.-A.-R. — *Lancet*, 1, 16, 1936.
30. FULTON M.-N. — *New England J. Med.*, 214, 1,092, 1936.
31. DEGRAF A.-C., BATTERMAN R.-C. and LEHMAN R.-A. — *Pharmacol. and Exper. Ther.*, 62, 26, 1938.
32. HARTL R., cité par THOMPSON W.-A.-R. — *Quart. J. Med.*, 6, 321, 1937.
33. MOLNAR S. — *Klin. Woch.*, 14, 239, 1935.
34. COHN E.-J. — *Ann. Int. Med.*, 26, 341, 1947.
35. HUGUES W.-L. Jr. — *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1,763, 1947.
36. SOLLMAN T., SCHREIBER N.-E. and COLE H.-N. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 32, 1, 1935.
37. TAYLOR F.-H.-L. and YOUNG A.-G. — *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 38, 217, 1930.
38. SOLLMAN T. — *A Manual of Pharmacology*, 6^e éd., Philadelphia, W.-B. Saunders, 1942.
39. LOMHOLT S. — *Brut. J. Dermat.*, 32, 353, 1920.
40. KWIT N.-T., MODELL W., HANLON L.-W., BENTON J.-G., COTLOVE W.-E., PEARLMUTTER M., GREENBERG M., KRAMER M.-L. and GOLD H. — *Proc. Am. Soc. Exp. Biol.*, 7, 236, 1948.
41. GOLD H. et al. — *New-York State J. Med.*, 44, 280, 1944.
42. SOLLMAN T. and SCHREIBER N.-E. — *Arch. Int. Med.*, 58, 1,067, 1936.
43. DEGRAF A.-C., BATTERMAN R.-C., LEHMAN R.-A. and YASUMA E. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 39, 250, 1938.
44. MELVILLE K.-L. and STEHLE R.-L. — *H. Pharmacol. and Expe. Therap.*, 34, 209, 1928.
45. SOLLMAN T. and SCHREIBER N.-E. — *Am. J. Physiol.*, 93, 689, 1930.

46. SAXL P. and HEILIG R. — *Wien Klin. Woch.*, 43, 943, 1920.
47. KEITH N.-M. and WHELAN M. — *J. Clin. Investig.*, 3, 149, 1926.
48. DE VRIES A. — *Arch. Int. Med.*, 78, 181, 1946.
49. SCHMITZ H.-L. — *J. Clin. Investig.*, 12, 741, 1933.
50. BRYAN A.-H., EVANS W.-A. Jr., FULTON M.-N. and STEAD E.-A. Jr. — *Arch. Int. Med.*, 55, 735, 1935.
51. SCEBAT L., MAURICE P. et LENÈGRE J. — L'action d'un diurétique mercuriel sur la pression sanguine des cavités droites du cœur, chez les cardiaques. *Arch. Mal. Cœur.*, 42, 1.149, 1949.
52. GOVAERTS P. — *Comp. Rend. de Soc. Biol.*, 99, 647, 1928.
53. BARTRAM E.-A. — *J. Clin. Invest.*, 11, 1.197, 1932.
54. CHRISTIAN H.-A. and BARTRAM E.-A. — *Assn. Am. Physicians*, 47, 292, 1932.
55. EARLE D.-P. Jr. and BERLINER R.-W. — *Am. J. Physiol.*, 151, 215, 1947.
56. HERRMANN G., STONE C.-T. and SCHWAB E.-H. — *Tr. Assn. Am. Phys.*, 47, 279, 1932.
57. SCHMITZ H.-L. — *J. Clin. Investig.*, 12, 741, 1933.
58. WALKER A.-M., SCHMIDT C.-F., ELSOM K.-A. and JOHNSTON C.-G. — *Am. J. Physiol.*, 118, 95, 1937.
59. VOLINI I.-F., LEVITT R.-O. and MARTIN R. — *J. Am. Med. Assn.*, 128, 12, 1945.
60. CHASTAIN L.-L. and MACKIE G.-C. — *South. Med. and Surg.*, 102, 5, 1940.
61. FARAH A. and MARESH G. — *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 92, 73, 1948.
62. JACKSON D.-E. — *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 29, 471, 1926.
63. EDWARDS J.-G. — *Am. J. Path.*, 18, 1.011, 1942.
64. FOSTER N.-B. — *Arch. Int. Med.*, 15, 754, 1915.
65. HAYMAN J.-M. Jr. and PRIESTLY J.-T. — *Am. J. Med. Sci.*, 176, 510, 1928.
66. JOHNSTONE B.-I. and KEITH H.-M. — *Arch. Int. Med.*, 42, 189, 1928.
67. MACNIDER, W. de B. — *J. Exp. Med.*, 27, 519, 1918.
68. MERRIL A.-J. — *Am. Prac.*, 2, 315, 1922.
69. SCHAMBERG J.-F., KULMER J.-A. and RAIZISS G.W. — *J. Cut. Dis.*, 33, 819, 1915.
70. TARR L. and JACOBSON S. — *Arch. Int. Med.*, 50, 158, 1932.
71. MENTEN M.-L. — *J. Med. Research*, 43, 315, 1922.
72. DEROW H.-A. — Acute Mercury Poisoning following the use of Salyrgan (Mersalyl). Medical Papers dedicated to H.-A. Christian, p. 261, Baltimore, Waverly Press, 1936.
73. FINEBERG M.-H. — *Am. Heart J.*, 17, 494, 1939.
74. FRIEDENSON M. — *Ann. Int. Med.*, 20, 306, 1944.
75. LEAMAN W.-G. Jr. — *Clinics*, 5, 31, 1946.
76. MAC INTYRE C.-M. — *Briton. Med. J.*, 2, 609, 1943.

77. NORBURY F.-G. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 23, 156, 1937.
78. NOTH P.-N. — *Proc. Staff. Meet. Mayo, Clin.*, 12, 513, 1937.
79. SMITH C. — *J. Am. Med. Assn.*, 102, 532, 1934.
80. WISEOMAN J.-R. — *J. Am. Med. Assn.*, 99, 114, 1932.
81. MAXWELL E.-S., SCOTT J.-W. and HARVEY J. — *J. Am. Med. Assn.*, 101, 2,074, 1933.
82. SALANT W. — *J. Am. Med. Assn.*, 79, 2,071, 1922.
83. JOHNSTON R.-L. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 27, 303, 1941.
84. LONG W.-K. and FARAH A. — *Science*, 104, 220, 1946.
85. LONG W.-K. and FARAH A. — *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 88, 388, 1946.
86. JACKSON D.-E. — *J. of Pharmacology*, 29, 471, 1926.
87. DEBRÉ R., LEROUX H. et HAZARD R. — *C.R. de la Soc. de Biol.*, 125, 518, 1937.
88. CHAMPAN D.-W. et SCHAFER F. — *Arch. Int. Med.*, 79, 449, 1947.
89. GRANIER-DOYEUX M. et SANADIA-ARCIA A. — *Arch. Malad. Cœur Vaiss.*, 42, 447, 1949.
90. CRAVER B.-N., YONKMAN F.-F. et RENNICK B.-R. — *Amer. Heart J.*, 40, 590, 1950.
91. FARAH A. and MOOK W. — *J. Of. Pharmacology*, 102, 125, 1951.
92. PINES I., SANADRIA A. and HERNANDEZ ARRIENS R.-T. — *Brit. Heart J.*, 6, 197, 1944.
93. BLOOM N. and CASHON G. — *Virginia Med. Monthly*, 62, 216, 1935.
94. CHAPMAN D.-W. and SHAFFER C.-F. — *Arch. Int. Med.*, 79, 449, 1947.
95. LEHMAN R.-A. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 64, 428, 1947.
96. WOLFF L. and SAGALL E.-S. — *Arch. Int. Med.*, 81, 137, 1948.
97. QUIVY D. et GAYET-HALLION Th. — *C.R. des Sc. de la Soc. de Biol.*, 146, 1,036, 1952.
98. KAUFMAN R.-E. — *Ann. Int. Med.*, 28, 1,040, 1948.
99. GOLD H. — *J. Am. Med. Assn.*, 132, 547, 1946.
100. FROMENT R. — *Maroc Médical* (à paraître).
101. SIKORAN. — In *E.M.C. : Maladies du cœur et des vaisseaux. Traitement de l'insuffisance cardiaque*.
102. MODELL W. — *Ann. Int. Med.*, 20, 265, 1944.
103. BINGER M.-W. and KEITH N.-M. — *J. Am. Med. Assn.*, 101, 2,009, 1933.
104. DEGRAFF A.-C., NADLER J.-E. and BATTERMAN R.-C. — *Am. J. Med. Sci.*, 191, 526, 1936.
105. ETHERIDGE C.-B., MYERS D.-B. and FULTON M. — *Medical papers dedicated to H.-A. Christian*, p. 223. Baltimore, Waverly Press, 1936.
106. EVANS M.-B. and PAXON T. — *British. Heart J.*, 3, 112, 1941.

107. FINKELSTEIN M.-B. and SMYTH C.-J. — *J. Michigan Med. Soc.*, 45, 1.618, 1946.
108. HAYMAN J.-M. Jr. — Clinical Use of diuretics. *J. Am. Med. Assn.*, 107, 1.937. 1936.
109. PITTS R.-F. — *Pharmacol. Reviews*, 2, 207, 1950.
110. BEN-ASHER S. — *Ann. Int. Med.*, 25, 711, 1946.
111. BURROWS A. and STORES W. — *Brit. Heart J.*, 7, 161, 1945.
112. FOX T.-T., GOLD H. and LEON J. — *Am. Med. Assn.*, 119, 1.947, 1942.
113. KLINE E.-M. and SEYMOUR W.-B. — *Am. J. Med. Sci.*, 203, 874, 1942.
114. RAYNAUD R. et BERNASCONI P. — Premiers accidents de la médication mercurielle chez les cardiaques. *Algérie Médicale*, p. 479-484, 1950.
115. RUSSEY H.-I. and SOHMAN B.-L. — Cerebral thrombosis precipitated (?) by injection of mercurial diuretic. *J.A.M.A.*, 142/8, 527, 1950.
116. POLL D. and STERN J.-E. — *Arch. Int. Med.*, 58, 1.087, 1936.
117. POLL D. and STERN J.-E. — *Med. Clin. N: Amer.*, 21, 1.873, 1937.
118. DEGRAFF A.-C. and NADIER J.-E. — *J. Am. Med. Assn*, 119, 1.006, 1942.
119. KLINGHOFFER K.-A. — *Internat. Clin.*, 1, 221, 1941.
120. JOHN F. STAPLETON. — *Arch. Int. Med.*, oct. 1952.
121. MACHT D.-I. — Rapport au congrès de l'Am. Med. Assoc. en juin 1942, publié en 1945 in *Annals of Intern. Med.*, 18, 772.
122. MACHT D.-I. — *Am. Heart J.*, 31, 460. 6946 ; *Science*, 105, 313, 1947.
123. IRISH V.-D. and JACQUES L.-B. — *Amer. J. of Physiology*, 1945.
124. PERE S.-N.-A. — L'action de la digitale, de la strophantine et du novurit sur la coagulation sanguine. *Acta Medica Scandinavica. T.*, 139, 1951 : Suppl. 251, p. 1-65.
125. LAPP et DIEBOLD. — *Deutsche Med. Wchnschr.*, 62, 1.206, 1936.
126. MARQUARDT. — *Klin. Wchnschr.*, 20 175, 1941.
127. PERE S.-N.-A. — Effet de la digitale, du strophantus et des diurétiques mercuriels sur la coagulation du sang. *Ann. Med. Intern.*, 36, 124, 1947.
128. OWREN. — *Acta Med. Scandinavica*, 1941 ; Suppl., 194 ; *Scandinav. J. Clin. and Labo. Investigation*, 1, 81, 1949.
129. BEAUMONT J.-L. et LENÈGRE J. — La coagulabilité du sang dans l'insuffisance cardiaque avant et après traitement. *La Sem. des Hôp.*, 49, 27^e année, 2 juillet 1951.
130. WAUGH T.-A., RUDDICK D.-W. — A test for increased coagulability of the blood. *Canad. Med. Assoc. J.*, 50, 547-549, 1944.

131. WAUGH J.-R., RUDDICK D.-W. — Studies on increased coagulability of the blood. *Canad. Med. Assoc. J.*, 51, 11, 1944.
132. SOULIER J.-P. et LE BOLLOCH. — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro ». *Revue d'Hématologie*, 5, 148-179, 1950.
133. SOULIER J.-P. et LE BOLLOCH. — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Le Sang*, 11, 22, 1951.
134. SOULIER J.-P. — Modifications apportées au test de tolérance à l'héparine « in vitro ». *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 6/111.
135. BEAUMONT J.-L., GERBAUX A. et LENÈGRE J. — Les thromboses veineuses et leur traitement anticoagulant. *La Presse Médicale*, 12 décembre 1951.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
<i>Chapitre premier.</i> — Propriétés pharmacologiques et utilisation clinique des diurétiques mercuriels	13
<i>Chapitre II.</i> — Les diurétiques mercuriels et la coagulation sanguine	29
A. — L'expérimentation de Macht	29
B. — Travaux de S. Père	31
C. — Etudes de Beaumont et Lenègre	35
<i>Chapitre III.</i> — Etude de cinquante malades en insuffisance cardiaque soumis aux diurétiques mercuriels	41
Les malades et leur traitement	41
La méthode	43
Résultats et commentaires	45
Groupe I	45
Groupe II	54
Groupe III	63
Groupe IV	73
Groupe V	84
L'indice de coagulabilité avant le début du traitement	86
Les variations de la coagulabilité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, sans utilisation des diurétiques mercuriels	87
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	94

